

KOPFSCHMERZ-NEWS

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und
Behandlung von Kopfschmerzen*

Herausgeber:

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie,
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, im Auftrag der Deutschen Migräne-
und Kopfschmerzgesellschaft

Autoren dieser Ausgabe:

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Prof. Dr. med. Dr. phil. St. Evers, Klinik und Poliklinik f. Neurologie Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 49129 Münster (SE)
- Dr. med. C. Gaul, Migräne und Kopfschmerzambulanz Königstein, Ölmühlweg 31, 61462 Königstein im Taunus (CG)
- Prof. Dr. med. Dipl.Psych. G. Haag, Michael-Balint-Klinik, Hermann-Voland-Str. 10, 78125 Königsfeld (GH)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. med. Z. Katsarava, Klinik für Neurologie, Evangelisches Krankenhaus Unna, Holbeinstrasse 10, 59423 Unna (ZK)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Prof. Dr. med. W. Paulus, Abt. klin. Neurophysiologie Universitätsklinikum, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen (WP)
- Dr. med. K. Rabe, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (KR)
- Fr. Dr. Chr. Schweiger, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Seilerstätte 22 - 24, 4020 Linz (Österreich) (CS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:

Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, www.kopfschmerz-news.de

• 21. Jahrgang • Nummer 1 • Juni 2012 • ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma Allergan, Ettlingen
- 2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Das Benotungssystem lautet wie folgt:

- ***** Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
- **** Gute experimentelle oder klinische Studie
- *** Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
- ** Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
- * Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

Inhalt:	Seite:
1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Genetik	10
3. Migräne, Pathophysiologie	11
4. Migräne, Akuttherapie	13
5. Migräne, Prophylaxe	35
6. Clusterkopfschmerz	40
7. Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	44
8. Andere Kopfschmerzen	47
9. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel	53

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der *Kopfschmerz-News*,

ich kann Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, dass wir durch die großzügige Unterstützung der Firmen Allergan in Ettlingen und Bayer-Vital GmbH in Leverkusen es möglich machen konnten, dass die *Kopfschmerz-News* auch im Jahr 2012 zweimal erscheinen. In traditioneller Weise werden wichtige Arbeiten aus der Kopfschmerz-Forschung referiert und bewertet.

In diesem Heft darf ich Sie besonders auf die Ausschreibung des Wolfram-Preises für Forschungsarbeiten zum Thema Kopfschmerz der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft auf Seite 60 hinweisen.

Essen, im Juni 2012

H. C. Diener

1. Migräne, Epidemiologie

***Yoon MS, Katsarava Z, Obermann M, Fritsche G, Oezyurt M, Kaesewinkel K, Katsarova A, Santowski I, Diener H, Moebus S. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain.* 2012;13(3):215-23.

Zusammenfassung:

Die Autoren berichten über die Ergebnisse der Querschnittsbefragung bzgl. der Prävalenz von Kopfschmerzen in den letzten 12 Monaten in 18000 randomisiert ausgesuchten Personen im Alter von 18-65 Jahren in den Gebieten Essen, Münster und Sigmaringen. Die Kopfschmerzen wurden mittels eines Selbstauskunftfragebogens bzw. bei etwa 50% mittels Telefoninterview in dem Zeitraum zwischen 2003-2005 erhoben. Die Response rate lag bei 56% (9944 Personen). Der Fragebogen ließ eine Unterscheidung in Migräne, mögliche Migräne, Spannungskopfschmerz bzw. möglichen Spannungskopfschmerz sowie in episodisch bzw. chronisch zu. Die Einteilung erfolgte nach den IHS-Kriterien, wobei bzgl. der chronischen Migräne keine Angaben zu den benutzten Kriterien gemacht werden. Wesentliche Ergebnisse sind, dass episodische Kopfschmerzen im letzten Jahr von ca. 56% der

Befragten und chronische Kopfschmerzen (>15 Tage/Monat) von 2,6% angegeben wurden. 16,6 % wurden als Migräne (Migräne und wahrscheinliche Migräne); ca. 12,5% episodischer Spannungskopfschmerz, 12% als Kombinationskopfschmerz und 14,5% als nicht klassifizierbar eingeordnet. Bei den chronischen Kopfschmerzformen dominierte die chronische Migräne mit 1,1 %, 0,5% nur wurden als chronischer Spannungskopfschmerz eingeordnet. Chronische Kopfschmerzen waren bei Frauen häufiger und das Maximum lag in einem höheren Altersbereich als die episodischen Formen (46-65 Jahre). Auf regionale Unterschiede wurde nicht eingegangen.

Kommentar:

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die Berichte aus anderen Erhebungen in Deutschland bzw. anderen westlichen Industriestaaten. So fand sich in der

2009 publizierten DMKG-Studie, die ebenfalls die Prävalenz in verschiedene Regionen in Deutschland erhob, für die Migräne eine 6-Monats Prävalenz von ca. 11% und den Spannungskopfschmerz von ca. 31% (Pfaffenrath et al. 2009). In der Studie von Radtke und Neuhauser lag die 12-Monats-Intervall-Prävalenz für alle Formen von Kopfschmerzen bei 60% und ca. 60% davon berichteten über schwere Kopfschmerzen. Bzgl. der chronischen Migräne ergibt sich die Schwierigkeit, dass in der vorliegenden Publikation die verwandten Kriterien nicht klar benannt werden. In der DMKG-Studie, in der die rigiden Kriterien der IHS von 2004 angewandt wurden, fand sich eine Prävalenz von 0.2% (Straube et

al. 2010); in den internationalen Studien, die z.T. die liberaleren Kriterien von 2006 verwenden, finden sich Prävalenzen von 1-2%. Auch das Ergebnis, dass das mittlere Alter der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen etwas höher ist als dieses der Patienten mit episodischen Kopfschmerzen, entspricht den bekannten Daten. Problematisch an der Arbeit ist, dass weder die verwendeten Kriterien eindeutig genannt werden, noch der benutzte Fragebogen in der Publikation vorgestellt wird. Warum die Autoren ihre Daten nicht mit den publizierten Daten anderer Studien in Deutschland vergleichen (z.B. Pfaffenrath et al. 2009; bzw. Radtke und Neuhauser 2009) bleibt unklar. (AS)

1. Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S, Straube A, Hoffmann W, Berger K. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia*. 2009 Jan;29(1):48-57.
2. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache*. 2009 Jan;49(1):79-89.
3. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, Vennemann M, Berger K. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany--the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010 Feb;30(2):207-13
4. Khil L, Pfaffenrath V, Straube A, Evers S, Berger K. Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2012 Mar;32(4):328-36.

****Khil L, Pfaffenrath V, Straube A, et al. Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study. Cephalalgia 2012;32(4):328-36.**

Zusammenfassung:

Die Autoren untersuchten die Inzidenz von Migräne und Spannungskopfschmerz in der DMKG Kohorte. Die Erstbefragung erfolgte von 2003 und 2004 und umfasste 1312 Teilnehmer. Eine Nachbefragung wurde 2006 durchgeführt, an der 1122 Personen (85,5%) teilnahmen. Hierbei interessierten sich die Autoren für die Inzidenz, sprich Neuauftreten von Migräne bzw. von Spannungskopfschmerz. Diese Frage wurde in 4 Subgruppen untersucht: Population A: Keine Kopfschmerzen bei der Baselinebefragung; Population B1: Keine Migräne bei der Baselinebefragung; Population B2: Kein Spannungskopfschmerz bei der Baselinebefragung; Population C: Keine Migräne und kein Spannungskopfschmerz bei der Baselinebefragung. Insgesamt fand sich eine Gesamtinzidenz der Migräne zwischen 0 und 3,3% und des Spannungskopfschmerzes zwischen 5,3 -9,2%. Die Inzidenzzahlen variierten in Abhängigkeit vom Geschlecht (bei Frauen deutlich

höher als bei Männern) und von der Definition der Baselinepopulation. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei der Bestimmung der Kopfschmerz- bzw. Migräne- oder Spannungskopfschmerzinzidenz die Definition der Baselinepopulation eine entscheidende Rolle spielt.

Kommentar:

Die vorliegende Arbeit berichtet über Auswertung zur Inzidenz von Kopfschmerzen aus der großen populationsbasierten deutschen DMKG-Kopfschmerzkohorte. Epidemiologisch und statistisch ist an dieser Studie wahrscheinlich gar nichts zu bemängeln. Inhaltlich erlaube ich mir jedoch mit dem vollen Respekt zu den Autoren, die ich gut kenne und zum Teil auch gut befreundet bin, einen wesentlichen Kritikpunkt, und der besteht darin, dass man eigentlich mit der Nachbefragung noch ein paar Jahre hätte warten sollen. Wir wissen ja, dass sowohl Migräne als auch Spannungskopf-

schmerzen eine rezidivierende und im Verlauf fluktuierende Erkrankungen sind. Lange Remissionen sind bei diesen Patienten keine Ausnahme. Somit muss man sich fragen, ob der Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren für diese Fragestellungen nicht eigentlich zu kurz gewählt wurde. Insgesamt ist die Kopfschmerzforschung in den letzten Jahren fast überschwemmt worden von Auswertungen großer populationsbasierten Studien wie die vorliegende DMKG Studie, unsere eigene Studie des Deutschen Kopfschmerz-konsortiums, die Amerikanische

AMPP Studie, Burden of Illness Studie, die EUROLIGHT Studie, Auswertungen aus der Women's Health Studie, HEAD HUNT Studie und viele weitere. Diese riesengroßen Datensätze erlauben Auswertungen zu vielen interessanten Fragen und zwar mit einer statistischen Power, die vor 10 Jahren wahrscheinlich gar nicht denkbar gewesen wäre. Gleichzeitig ist natürlich bei der ganzen Euphorie auch Vorsicht geboten: Man sollte keine Fragestellungen generieren, die durch statistische Auswertungen untermauert werden, die inhaltlich aber artifiziell sind. (ZK)

****Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. J Headache Pain. 2012;13:113-120

Zusammenfassung:

Die Akershus Studie wurde im Jahr 2005 in Norwegen durchgeführt und umfasste eine populationsbezogene Stichprobe von 30.000 Norwegern. 20.558 antworteten auf einen mit der Post gesandten Fragebogen. Die Patienten die angaben, unter chronischen Kopfschmerzen zu leiden, wurden dann detailliert interviewt. Von den 935 Patien-

ten die chronische Kopfschmerzen angaben, definiert an mindestens 15 Tage im Monat, nahmen 633 teil, davon 147 Männer und 486 Frauen. Einem ausführlichen Interview in der Klinik folgten 490 Personen und 143 wurden telefonisch interviewt. Die Patienten wurden gefragt, welche Ärzte sie aufsuchten, welche Therapiemethoden außerhalb der Schulme-

dizin sie verfolgten und wie sie bisher ihre Kopfschmerzen behandelten. 95% der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen hatten chronische Spannungskopfschmerzen, 4% chronische Migräne und 1% andere primäre chronische Kopfschmerzen. 46% der Patienten hatten einen Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln. 80% der Patienten hatten wegen ihrer Kopfschmerzen den Hausarzt aufgesucht. Von diesen Patienten wurden wiederum 1/4 vom Hausarzt zum Neurologen geschickt. 62% der Patienten benutzten alternative Therapieverfahren. Am häufigsten waren dies: Akupunktur, chiropraktische Behandlung, Homöopathie und Physiotherapie. 87% der Patienten benutzten Schmerzmittel und 9% nahmen täglich Analgetika ein. Am häufigsten wurden Paracetamol und Ibuprofen verwendet, gefolgt von Kombinationsanalgetika. 10% der Patienten, die zu viele Medikamente einnahmen, benutzten Triptane, Mutterkornalkaloide, Opioide oder analgetische Kombinationspräparate. Patienten mit Medikamentenüberge-

brauch zeigten signifikant häufiger Anzeichen einer Abhängigkeit.

Kommentar:

Diese populationsbezogene Studie aus Norwegen zeigt frustrierender Weise, dass nur ein Bruchteil der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen vom Hausarzt zum Neurologen geschickt wird. Dies ist insbesondere bedenklich, wenn man bedenkt das 46% der Patienten mit chronischen Kopfschmerzen einen Medikamentenübergebrauch hatten. Ausdruck der schlechten Versorgung durch den Hausarzt ist auch die Tatsache, dass nur 3% aller Patienten eine medikamentöse Prophylaxe erhielten. Weiterer Ausdruck der Frustration mit der Therapie durch die Hausärzte dürfte die häufige Inanspruchnahme von komplementärmedizinischen Maßnahmen sein. Es steht zu befürchten, dass die Daten zur Situation von Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und Medikamentenübergebrauch in Deutschland auch nicht positiver ausfallen. (HCD)

***Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16:86-92.

Zusammenfassung:

Die Übersichtsarbeit von Autoren aus Deutschland und den Vereinigten Staaten, die sich mit der Epidemiologie von chronischer Migräne beschäftigen, fasst die aktuelle Diskussion zur Differenzierung zwischen episodischer und chronischer Migräne zusammen. Die amerikanische Migräne-Prävalenz-Studie zeigte eine Prävalenz für die chronische Migräne von 1,3% für Frauen und 0,5% für Männer. Nimmt man alle bisher publizierten Studien zusammen, liegt die Prävalenz wahrscheinlich zwischen 1,4% und 2,2%. Die meisten Studien benutzten die Definition von mehr als 15 Kopfschmerztagen pro Monat. Betrachtet man die Symptomatik, haben Patienten mit chronischer Migräne längere Kopfschmerzattacken, als solche mit episodischer Migräne und haben im Schnitt auch eine höhere Schmerzintensität. Bezogen auf andere epidemiologische Parameter haben Frauen häufiger chronische Migräne als Männer, Patienten mit chronischer Migräne sind im durchschnittlich älter und haben ein niedrigeres

Haushaltseinkommen. Außerdem haben Patienten mit chronischer Migräne eine schlechtere Schulbildung, ein höheres Körpergewicht und sind häufiger Raucher. Wichtig sind auch Co-Morbiditäten, die bei Patienten mit chronischer Migräne häufiger sind, als bei Patienten mit episodischer Migräne, dazu gehören andere chronische Schmerzen, psychiatrische Erkrankungen und vaskuläre Erkrankungen. Eine Reihe von Studien hat auch Risikofaktoren für den Übergang von einer episodischen zu einer chronischen Migräne identifiziert. Dazu gehören initial häufige Kopfschmerzhäufigkeit, Medikamentenübergebrauch, erhöhtes Körpergewicht sowie Depressionen und Angsterkrankungen. Weitere Prädiktoren für eine Chronifizierung sind negative Life Events wie Ehescheidung, Arbeitslosigkeit oder Streitigkeiten innerhalb der Familie.

Kommentar:

Diese wichtige Übersichtsarbeit fasst den derzeitigen Stand der Literatur zur Differenzierung

zwischen episodischer und chronischer Migräne zusammen. Diese Daten sind wichtig, da es seit einiger Zeit wissenschaftlich bewiesene Therapien für die chronische Migräne gibt. Dazu zählen auf medikamentösem

Gebiet der Einsatz von Topiramat und die Behandlung mit Botulinumtoxin und multidimensionale Ansätze mit einer Kombination von medikamentöser Therapie, Verhaltenstherapie und Ausdauersport. (HCD)

2. Migräne, Genetik

****Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. J Headache Pain. 2012 Jan;13:1-9.

Zusammenfassung:

Markus Schürks fasste in dieser Übersichtsarbeit den derzeitigen Stand der Erkenntnis zu den genetischen Ursachen der Migräne zusammen. Er stellt nochmals kurz die 3 Gendefekte die gut bekannt sind bei der familiär hemiplegischen Migräne vor, konzentriert sich dann aber auf die neuen Studien, die eine genomweite Suche durchführten. Hier gibt es 3 große Konsortien, die ihre Ergebnisse in der Zwischenzeit publiziert haben. Jede dieser Studien hat zwischen 2500 und 5000 Migräne-Patienten und 8500 bis 18000 Kontrollen untersucht. Fast alle diese Studien haben auch Replikationsstudien unternommen. Insgesamt konnten auf diese Art 9 Kandidatengene identifiziert werden, die einen

Zusammenhang mit der Migräne ohne Aura aufweisen. Die meisten der so identifizierten Genloci haben einen Zusammenhang mit dem Neurotransmitter Glutamat, der offenbar eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielt. Ein anderer Genlocus codiert für einen Kälte- und Schmerzrezeptor.

Kommentar

Frustrierenderweise erklären die gefundenen Genloci immer nur einen kleinen Teil des Risikos an einer Migräne zu erkranken. Daher eignet sich keiner der bisher gefundenen Genloci für eine Diagnosestellung beim Individuum. Erstaunlich ist auch die Tatsache, dass diese 3 extrem großen Studien völlig unterschiedliche Genloci

identifiziert haben. Dies spricht dafür, dass die Methodik auch trotz der extrem hohen Probanden und Kontrollzahlen noch nicht ausgereift genug

sind, um eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. (HCD)

3. Migräne, Pathophysiologie

***Szabó N, Kincses ZT, Párdutz A, et al. White matter microstructural alterations in migraine: A diffusion-weighted MRI study. Pain 2012; 153:651-656.

Zusammenfassung:

Die Studie untersuchte strukturelle Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei 21 Migränepatientinnen im Vergleich zu 17 gesunden Kontrollprobandinnen. Vier Patientinnen die in der Hamilton Depression Skala einen Wert über 16 erzielten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Veränderungen im Bezug auf die Integrität der Faserverbindungen konnte im frontalen Marklager rechts festgestellt werden. Hierbei zeigte sich die fraktionale Anisotropie vermindert, während die mittlere Diffusivität und radiale Diffusivität erhöht waren. Die ebenfalls evaluierte Tractographie zeigte eine Verbindung des veränderten Clusters weißer Substanz zu anderen Arealen der Schmerzverarbeitung wie dem orbitofrontalen Kortex, Insel, Thalamus

und dorsales Mittelhirn. Die Autoren interpretieren Ihre Ergebnisse als Ausdruck von unzureichenden Adaptationsvorgängen im Sinne einer corticalen Plastizität im Rahmen der Migräne oder als Desintegration und Degeneration des frontalen Marklagers bei Migräne. Ob dies Folge oder mögliche Ursache der Erkrankung ist bleibt offen.

Kommentar:

Dies ist eine interessante Studie die eine Veränderung der Faserverbindungen des frontalen Marklagers mit anderen Arealen der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit Migräne suggerieren. Eine wirklich gute Erklärung darüber warum das rechte frontale Marklager nun eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Migräne

spielen soll oder ob diese Veränderungen spezifisch für die Migräne sein könnten liefern die Autoren hierbei leider nicht. Die vorsichtige Interpretation des Zusammenhangs mit einer unzureichenden oder fehlerhaften kortikalen Adaptationsfähigkeit ist sicher nachvollziehbarer als die Diskussion der Autoren über

degenerative Veränderungen im frontalen Marklager bei Migräne. Insgesamt zeigt diese Studie hauptsächlich, dass die pathophysiologischen Zusammenhänge der Migräne im Bezug auf strukturelle Veränderungen des Gehirns noch weitgehend unklar sind und weiterführende Studien nötig sind. (MO)

*Wei-Ta Chen; Yung-Yang Lin; Jong-Ling Fuh; Matti S. Hämäläinen; Yu-Chieh Ko and Shuu-Jiun Wang. Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. Brain 2011;134:2387-2395.

Zusammenfassung:

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine pathophysiologische Aufschlüsselung von persistierenden Migräneauraen ohne Infarkt. Nach Definition liegt hier eine Aurasymptomatik über mehr als eine Woche vor. Die Autoren haben magnetenzephalographische Untersuchungen zur Charakterisierung einer Exzitabilität des visuellen Kortex durchgeführt, im Vergleich mit Patienten mit episodischer und chronischer Migräne. Es konnten sechs Patienten mit persistierender visueller Aura rekrutiert werden, verglichen mit 39 Patienten mit episodischer Migräne sowie 18 Patienten mit chronischer Migräne sowie 24 gesunden Kon-

trollen. Die Autoren haben 5 aufeinander folgende Blöcke von 50 VEP-Antworten untersucht und die prozentualen Veränderungen von Block 2 bis 5 verglichen mit Block 1. Ein signifikanter Anstieg wurde als Potenzierung gedeutet. Diese Potenzierung wurde während iktaler Perioden bei den Patienten mit persistierender Aura gefunden, darüber hinaus auch bei 3 Patienten in der interiktalen Phase. Die Ergebnisse wurden als andauernde Hyperexzitabilität des Kortex bei Patienten mit persistierender visueller Aura gedeutet.

Kommentar:

Auf dem ersten Blick mag die Arbeit ihre Reize haben. Insbesondere die Durchführung von evozierten Potentialen mit Hilfe der Magnetenzephalographie wird von den Autoren zunächst als überlegen gegenüber konventionellen VEP-Ableitungen hervorgehoben. Andererseits sind die Ergebnisse doch relativ enttäuschend. Die Autoren selbst räumen ein, dass keine individuelle Trennung möglich ist wegen weit überlappender Ergebnisse der verschiedenen Migränegruppen und auch gegenüber den Kontrollen. Auch ist enttäuschend, dass die aufwendige Methodik nur zu vergleichsweise wenigen Ergebnissen geführt hat. Man hätte sich

durchaus den Nachweis einer intraindividuellen Reproduzierbarkeit gewünscht. Es wurden insgesamt nur 250 VEP-Antworten aufgemittelt. Diese bezogen sich auch nur auf eine Hemisphäre, wobei dann ausführlich in der Diskussion spekuliert wird, dass interhemisphärische Unterschiede durchaus zur Variabilität beigetragen haben können. Insofern hätte man während einer nach Definition anhaltenden Auraphase tägliche Untersuchungen oder auch an einem Tag wiederholte Untersuchungen zur Absicherung der Ergebnisse durchführen können. Insgesamt trägt die Studie kaum zum besseren Verständnis der Pathophysiologie bei. (WP)

4. Migräne Akuttherapie

****Moore RA, Derry CJ, Derry S, Straube S, McQuay HJ. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. Eur J Pain; 2011 Sep 9. [Epub ahead of print] doi:10.1016/j.ejpain.2011.08.009.**

Zusammenfassung:

Die Frage, ob sich mit fixen Kombinationspräparaten synergistische, additive oder lediglich sub-additive Effekte erreichen lassen, ist zweifellos von erheb-

licher therapeutischer Bedeutung. Moore und Koautoren untersuchten diese Frage auf Basis von Studien zu Akutschmerzmodellen und Migräne, wobei sie die fixen Kombinations-

nen von Ibuprofen + Paracetamol, Tramadol + Paracetamol und Sumatriptan + Naproxen untersuchten. Die Autoren weisen darauf, dass es schwierig sei, in Humanstudien Additivität und Synergismus zu zeigen, da Isobologramme - wegen des Fehlens von Studien zur Bestimmung der ED₅₀ - nicht konstruiert werden können (Lit. zu Isobogrammen: Tallarida RJ. An overview of drug combination analysis with isobolograms. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;319(1):1-7). Als Datenbasis dienten systematische Reviews mit Meta-Analysen von randomisierten und placebo-kontrollierten Doppelblindstudien zu den fixen Kombinationen und ihren Einzelkomponenten sowie für die Kombination von Sumatriptan + Naproxen bei drei Migränestudien. Die Autoren definierten synergistische und additive Effekte wie folgt: Hatte ein Wirkstoff A in einer gegebenen Dosis den Effekt X und der Wirkstoff B in einer gegebenen Dosis den Effekt Y und hat dann die Kombination A+B in diesen Dosierungen den Effekt X+Y, wurde dies als additiv definiert. War der Effekt von A+B in diesen Dosierungen größer als X+Y, war dies synergistisch, war er kleiner als X+Y,

dann war dies nach Definition sub-additiv. Von den Autoren wurde angemerkt, dass, als Voraussetzung damit diese Definitionen anwendbar sind, ein synergistischer Effekt theoretisch auch tatsächlich möglich sein müsste und die Studien ausreichend sensitiv sein müssten, diesen zu zeigen. Wäre beispielsweise mit einem Wirkstoff A eine 50%-ige Schmerzreduktion in 80% der Fälle und mit einem Wirkstoff B eine 50%-ige Schmerzreduktion in 90% der Fälle erreichbar, so wäre eine Kombination, mit der in allen Fällen eine 50%-ige Schmerzreduktion erreicht würde, definitionsgemäß trotzdem „sub-additiv“, d.h. ein synergistischer Effekt schon theoretisch gar nicht erreichbar. In der Praxis würden aber normalerweise geringere Effekte erzielt.

Für jeden Wirkstoff wurde der spezifische Effekt in Form eines „absolute benefit increase (ABI)“ durch Subtraktion der Prozentanteils der Patienten, die unter Placebo den analgetischen Outcome erreichten, von dem Prozentsatz, der unter den jeweiligen Wirkstoff erreicht wurde, bestimmt. Danach wurde ein Erwartungswert für eine additive NNT (number needed to treat) nach der Formel Erwar-

tungswert $NNT = 100/(ABI_A) + (ABI_B)$ errechnet. Lag nun der NNT-Erwartungswert innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls des aus den Studien bestimmten NNT, wurde dies als additiv gewertet, lag er über der oberen Konfidenzgrenze, galt dies als synergistisch, lag er unter der unteren Konfidenzgrenze, galt dies als sub-additiv. Ein weiterer indirekter Vergleich wurde dadurch erreicht, dass NNT-Werte aus Studien, in denen die Wirkstoffe lediglich als Monosubstanzen gegen Placebo geprüft worden waren, gegenüber den die NNT-Erwartungswerte geprüft wurden.

Im direkten Vergleich lagen für alle außer zwei der untersuchten Kombinationen die NNT-Erwartungswerte innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle und wurden somit als additiv gewertet. Im Akutschmerzmodell war die Schmerzreduktion sowohl für Paracetamol 1000 mg als auch für Ibuprofen hoch, für die Kombination beider sogar sehr hoch mit einem $NNT < 2$. Bei der Migräne ergaben sich für den Parameter „Schmerzfrei über 24 Stunden“ geringe Raten sowohl für Naproxen 500 mg als auch für Sumatriptan 50 oder 85 mg mit einem $NNT \geq 6$. Insgesamt ergab sich keine konsisten-

te Evidenz für synergistische oder sub-additive Effekte. Im indirekten Vergleich lagen die NNT-Erwartungswerte wiederum häufig innerhalb der Konfidenzintervalle der gemessenen NNT. Im indirekten Vergleich wurde auch die Kombination Paracetamol + Dextropropoxyphen untersucht, für die sich konstant sub-additive Effekte ergaben. Für einige Ausnahmen gab es in den indirekten Vergleichen widersprüchliche Ergebnisse zu den direkten Vergleichen. Insgesamt sprechen die Ergebnisse nach Ansicht der Autoren bei den untersuchten fixen Kombinationspräparaten eher für additive, als für synergistische oder sub-additive Effekte.

Kommentar:

Diese Studie wirft, unbenommen ihrer klinischen Relevanz, eine ganze Reihe von Fragen auf:

1.) Obwohl von den Autoren bewusst als „konservative Methode“ deklariert, ist fraglich, ob die gewählten Definitionen für die Beurteilung von Präparateeffekten als „synergistisch, additiv oder sub-additiv“ methodisch haltbar sind. Unter Synergie ist im weitesten Sinne „ein Zusammenwirken“ zu verstehen,

welches allerdings als wissenschaftliche Kategorie einer Quantifizierung bedarf. Die eigentliche Schwierigkeit ist zu entscheiden, was erwartet werden kann. Alternativ zur Methodik von Moore und Koautoren wurde von Beerenbaum (Beerenbaum MC: The expected effect of a combination of agents: the general solution. *J Theor Biol* 1985, 114:413-4319) zur quantitativen Beschreibung der Synergie die Summe oder das Produkt der Effekte seiner Einzelwirkstoffe vorgeschlagen. Beerenbaum wies aber darauf hin, dass diese Regeln nur für besondere Typen von Dosis-Effekt Beziehungen zutreffend sind und keine generelle Gültigkeit besitzen. Dies wurde von Moore und Koautoren nicht berücksichtigt, so dass die Grundlage ihrer Methodik in Frage steht.

2.) Es stellt sich bei der gewählten Methodik zudem die Frage, ob diese Abhängigkeiten völlig unabhängig vom gewählten Schmerzmodell sind, da es sich doch in vielen Studien gezeigt

hat, dass die Behandlungseffekte ein und desselben Wirkstoffes bei unterschiedlichen Schmerzzuständen sehr unterschiedlich ausfallen können.

3.) An weiteren Limitierungen verweisen die Autoren selbst auf die Wahl dichotomer Outcomes bei kontinuierlichen Messungen von Schmerzintensität oder Schmerzlinderung, sowie dass die geringen Fallzahlen mancher analysierter Studien zur Verschleierung von Effekten führten. Bei der Verwendung unterschiedlicher Studien stellten zudem unterschiedliche Placeboresponseraten ein Problem dar.

4.) Es ist den Autoren zuzustimmen, die ihren Ansatz bevorzugt als Tool in der Entwicklungsphase von Kombinationspräparaten durch pharmazeutische Unternehmen sehen, um unnötige Tests von nichtadäquaten Dosen oder Kombinationen ohne erwartbaren ausreichenden Zusatznutzen zu vermeiden. (GH)

*Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, De Bolle L, Remon JP, Boussery K. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol.* 2012 Feb 23. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03681.x. [Epub ahead of print].

Zusammenfassung:

Ziel einer belgischen Apotheken-Anwendungsbeobachtung war nach Angaben von Mehuys und Koautoren, Kopfschmerzcharakteristika und Medikamentenverwendung von Patienten mit regelmäßig auftretenden Kopfschmerzen zu erfassen und auf Basis dieser Daten Empfehlungen für eine bessere Versorgung von Kopfschmerzpatienten zu formulieren. In 152 zufällig ausgewählten Apotheken sollten jeweils konsekutiv 10 Personen zur Teilnahme an der Befragung eingeladen werden, die OTC-Analgetika verlangten und folgende Einschlusskriterien erfüllten: Alter \geq 18 Jahre, Erwerb eines OTC-Analgetikums für sie selbst, Kopfschmerzhäufigkeit mehr als einmal im Monat. Alter, Geschlecht, (wenn vorhanden) ärztliche Kopfschmerzdiagnose, verschreibungspflichtige und verschreibungsfreie Akutmedikation und Prophylaxe sowie ihre Anwendung innerhalb der letzten drei Monate und der Umstand, ob sie jemals auf eine Beschränkung in der An-

wendung der Akutmedikation hingewiesen worden seien, wurden mittels eines Selbstbeurteilungsfragebogens erfasst. Jeder Befragte sollte zudem den ID Migraine Screener (ID-M) und den Migraine Disability Assessment questionnaire (MIDAS) ausfüllen. Insgesamt wurden 5791 Apothekenkunden, die OTC-Analgetika erworben hatten, gescreent, wovon 1952 (33,7%) diese für andere Indikationen als Kopfschmerzen gekauft hatten. Von den 3839 Kunden (66,3%), die diese zur Behandlung von Kopfschmerzen gekauft hatten, waren 162 unter 18 Jahre alt, 872 hatten die Analgetika nicht für sich selbst gekauft und 763 hatten eine Kopfschmerzhäufigkeit, die geringer als einmal monatlich war. 2042 (53,2%) erfüllten die Einschlusskriterien wovon 837 (41,0%) eine Teilnahme an der Befragung verweigerten, so dass letztendlich 1205 Personen an der Befragung teilnahmen, darunter 983 Frauen (81,6%) und 222 Männer (18,4%) im Alter zwischen 18-88 Jahren (Alters-

durchschnitt 46,3 Jahre). Bei 677 Befragten (56%) lag eine ärztliche Kopfschmerzdiagnose vor, bei 426 (62,9%) von ihnen Migräne, bei 188 (27,8%) Kopfschmerz vom Spannungstyp und bei 4 (0,6%) ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH). 78% der 667 Befragten mit ärztlicher Kopfschmerzdiagnose hatten im ID-M ein positives Rating, von den 528 Befragten ohne ärztliche Kopfschmerzdiagnose waren 225 (42,6%) im ID-M positiv. Etwa 60% der 1205 Befragten hatten einen MIDAS score ≤ 10 , was auf eine schwache Beeinträchtigung (Grad I-II) hindeutet, 40% einen MIDAS Grad III oder IV (mittlere bis schwere Beeinträchtigung). Jeder Befragte nahm in den vergangenen 3 Monaten zwischen 1 und 6 Präparate (Median: 2) ein, dabei 73% nur OTC Medikation, 27% sowohl OTC als auch verschreibungspflichtige Medikamente. Etwa ein Viertel der Befragten mit der ärztlichen Diagnose Migräne nahmen Triptane, 12% Prophylaktika. Als Personen mit Medikamentenübergebrauch (MO) wurden Personen definiert, die Ergotamin, Triptane, Opioide und Kombinationsanalgetika an mehr als 10 Tagen/Monat, Paracetamol, ASS und

NSAR an mehr als 15 Tagen/Monat verwendeten. Nur 14,5% wurden jemals auf eine Beschränkung der Einnahme von Akutmedikation hingewiesen, 292 Befragte (24,2%) wiesen einen chronischen Medikamentenübergebrauch auf, von denen 166 Kombinationsanalgetika, 130 Monoanalgetika, 19 Triptane, 6 Ergotamin und 5 Opioide übergebrauchten. Jeder Patient nahm im Durchschnitt 2 verschiedene Präparate (range 1 - 6) ein, etwa 26% dabei ≥ 3 verschiedene Präparate. Von den Befragten mit MO, die häufiger und an stärkeren Kopfschmerzen litten als die ohne MO, wurden etwa zweimal häufiger sowohl Coffein-haltige oder Codein-haltige Kombinationsanalgetika, Triptane und viermal häufiger Ergotamin und Opioide eingenommen als von den Befragten ohne MO. Die Autoren schlussfolgern aus diesen Daten, dass erstens die Migräne unterdiagnostiziert sei, zweitens Patienten mit Migräne als ärztlicher Diagnose eine suboptimale Behandlung erhielten, und drittens die Prävalenz des Medikamentenübergebrauchs hoch sei. Die Patienten seien sich des Risikos der Entwicklung eines MOH nicht bewusst. Zu seiner Vermeidung käme den Apothekern

eine wichtige Rolle zu, die sie aktiv ausfüllen sollten - sie befänden sich in einer „strategischen Position“.

Kommentar:

Die altbekannte Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten mit Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp ihre Kopfschmerzen mit Migräne- und Schmerzmitteln selbst behandeln, weist den Apotheken zweifellos eine wichtige Rolle in der Kopfschmerztherapie zu, ein Umstand, dem DMKG, DGN, ÖKSG und SKG in ihren gemeinsamen Therapieempfehlungen zur Selbstmedikation primärer Kopfschmerzerkrankungen für Deutschland, Österreich und der Schweiz auch besonders Rechnung getragen haben. Insofern ist Mehuy und Koauto- ren sicherlich zuzustimmen. Allerdings weist diese Arbeit, entgegen dem ersten Eindruck, doch eine ganze Reihe von Unzulänglichkeiten in Methodik und Interpretation der gewonnenen Daten auf, die ihren Wert letztlich erheblich mindert. Zu den wichtigsten Punkten:

Zu den Stärken ihrer Studie rechnen die Autoren die große Fallzahl der Befragten und betonen die Maßnahmen, den Selektionsbias zu minimieren,

wozu sie die Zufallsauswahl der beteiligten Apotheken und die vergleichbare Zahl der Befragten pro Apotheke anführen. Damit vermeiden die Autoren den methodischen Kernpunkt einer solchen Studie zu benennen, nämlich ob sie für die Allgemeinbevölkerung repräsentativ ist und ihre Ergebnisse damit verallgemeinert werden können. Dies ist nicht der Fall. Eine Zufallsauswahl der Apotheken mit einer konsekutiven Einbeziehung der Befragten gewährleistet nicht, dass jedes Element der Zielpopulation, also jede Person der Gesamtbevölkerung, eine berechenbare Chance hat, in die Stichprobe aufgenommen zu werden, wie es die Deutsche Forschungsgemeinschaft in ihren „Qualitätskriterien der Umfrageforschung“ definiert. Auch wenn die Autoren nicht ausdrücklich von einer bevölkerungsrepräsentativen Studie sprechen, wird diese Limitierung nicht diskutiert. Zudem ist die Teilnahmequote an dieser, nach methodischen Kriterien als „große Fallserie“ und damit einem Selektionsbias unbekannter Größe ausgesetzter, Studie mit 59% nicht sehr hoch, da zu den 41% Teilnahmeverweigerern eine große Gruppe von Kopfschmerzpatienten nicht

befragt werden konnte, nämlich die, für die durch andere Personen ($n = 872$) die Kopfschmerzmedikamente erworben wurde. Bei der Beurteilung des Anteils der Kopfschmerzpatienten, die nach Definition der Autoren einen Medikamentenübergebrauch betreiben, ist zudem der Ausschluss der Patienten mit weniger als einem Kopfschmerzereignis problematisch, da er die Vergleichbarkeit mit Daten anderer Studien deutlich erschwert. G.F. Friedman formulierte dies in seinem Buch "Primer of Epidemiology" so: „One of the central concerns of epidemiology is to find and enumerate appropriate denominators in order to describe and to compare groups in a meaningful and useful way.“ Auf den ersten Blick scheint die Methode der Apotheken Anwendungsbeobachtung naheliegend und zielführend, ob sie allerdings tatsächlich geeignet ist, hängt von der Fragestellung ab und die Feststellung von Prävalenzdaten zum Medikamentenübergebrauch gehört eindeutig nicht dazu. Besonders problematisch ist allerdings die Definition des Medikamentenübergebrauchs. In ihrer Auswertung rechneten die Autoren auch die Medikamenteneinnahme zur Behand-

lung anderer Schmerzzustände („unfortunately, we did not record for what other conditions“) ein, so dass ein substantieller Anteil der „overusers“ überhaupt keine chronischen Kopfschmerzen hatte. Die Rechtfertigung der Autoren für diese Vorgehensweise „However, these patients are also at risk for developing MOH, because of their regular headache in combination with medication overuse“ macht die Problematik des zunehmend unklarerer MOH Definition deutlich, die dann auch noch je nach Studie unterschiedlich ausgelegt wird. Aber auch wenn man die Daten dieser Studie nimmt, wie berichtet, fällt auf, dass die Befragten mit einem angeblichen Medikamentenübergebrauch häufigere und stärkere Kopfschmerzen mit entsprechend höheren MIDAS scores haben als die Befragten ohne Übergebrauch. Von diesen wurden etwa zweimal häufiger sowohl Coffein-haltige oder Codein-haltige Kombinationsanalgetika und Triptane und viermal häufiger Ergotamin und Opioide eingenommen. Die Möglichkeit, dass diese Befragten kränker waren, was sich gerade auch aus der Einnahme der wirkstärkeren Medikation erklärt, und damit nicht zwangs-

läufig ein Übergebrauch vorliegen müsste, wurde von den Autoren leider nicht diskutiert. Diese Studie macht die konzeptionellen Schwierigkeiten beim Umgang mit MOH und MO deutlich, ungeachtet der Frage, ob der MOH tatsächlich eine Entität oder doch nicht vielmehr einen Risikofaktor für die Chronifizierung von Kopfschmerzkrankungen ist. Eine in ihren

Ergebnissen verallgemeinerbare Studie hätte eine bevölkerungsrepräsentative Befragung erfordern, die vergleichenden Aussagen zu MO und MOH ebenso. Die Erarbeitung von Ratschlägen für eine sachgemäße Beratung in der Apotheke wiederum konnte auf Basis bereits vorliegender Erkenntnisse erfolgen, sie hätten dieser Studie nicht bedurft. (GH)

****Diener HC, Peil H and Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: A post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2011, 31(14):1466–1476.

Zusammenfassung:

In der Thomapyrin-Studie (Diener et al. *Cephalalgia* 2005; 25(10):776-787) war die Dreierkombination ASS+Paracetamol +Koffein der Kombination ohne Koffein und den Monopräparaten ASS, Paracetamol und Koffein sowie Placebo in der Behandlung von Kopfschmerzen bei einer für die Selbstmedikation typischen Patientenpopulation signifikant überlegen. Offen blieb die Frage, ob die Dreierkombination auch bei Patienten wirksam war, die unter starken Kopfschmerzen litten. Diese untersuchten die Autoren in

einer post-hoc Analyse für die sie eine sehr restriktive Definition der Subgruppe "Patienten mit schweren Kopfschmerzattacken" wählten. Vier Kriterien mussten hierfür erfüllt sein: in der Anamnese starke Kopfschmerzen verbunden mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten, bei den in der Studie behandelten Kopfschmerzepisoden eine Schmerzintensität von mindestens 48 mm auf einer 100 mm visuellen Schmerzintensitätsskala ebenfalls verbunden mit einer starken Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (Stufe 3 auf der

4-stufigen Verbalskala). Bei der Unterweisung in das Patiententagebuch und Prüfungsprocedere sollten die Patienten im schmerzfreien Zustand alle die Schmerzintensität beschreibenden Kategorien einer 6-stufigen Verbalskala in randomisierter Reihenfolge jeweils auf einer 100 mm VAS abbilden. Mittels dieser Daten wurden sogenannte „receiver operating characteristic“ (ROC) Kurven gebildet und mit deren Hilfe die cut-off Punkte zwischen den Schmerzintensitätskategorien in der Weise bestimmt, dass die Sensitivität und Spezifität in ihrer Bedeutung weitestgehend gleich gewichtet waren. Der cut-off Punkt zwischen moderater und starker Schmerzintensität lag bei 48 mm auf der 100 mm VAS. Wie in der Hauptstudie wurde für diese Subgruppenanalyse als primärer Endpunkt die „Zeit bis zu einer 50%-igen Schmerzreduktion“ gewählt, der die für Kopfschmerzpatienten besonders wichtigen Aspekte „Zeit bis zur“ und „Ausmaß der“ Schmerzreduktion kombiniert. In der Thomapyrin-Studie waren von den 1695 Patienten 482 mit der Dreierkombination und 128 mit Placebo behandelt worden, wovon 137 aus der ersten und 42 aus der zweiten Gruppe den

Kriterien „Patienten mit schweren Kopfschmerzattacken“ entsprachen. Die Patienten, die eines oder mehr dieser Kriterien nicht erfüllten (345 aus der Gruppe der Dreierkombination und 86 der Placebogruppe) bildeten das sogenannte „Komplement“. Gemäß ihrer Anamnese litten von den Patienten mit schweren Kopfschmerzattacken 93% an Migräne, 6% an episodischen Kopfschmerzen vom Spannungstyp und 1% konnte nicht klassifiziert werden, wobei die Kopfschmerzintensität bei 78% üblicherweise stark, bei 22% üblicherweise sehr stark war. In der in der Studie behandelten Kopfschmerzattacke lag der Ausgangswert bei $77,8 \pm 13,4$ mm auf der 100 mm VAS. Im primären Endpunkt „Zeit bis 50% Schmerzreduktion“ war die Dreierkombination Placebo signifikant ($p=0.0008$) überlegen; der Median betrug 1 h 24 für die Dreierkombination gegenüber 2 h 19 min für die Placebobehandlung. Schmerzfreiheit (definiert als VAS-Wert ≤ 10 mm) wurde für die Dreierkombination nach 2 h 38 min (Median) erreicht, bei Placebo dauerte dies länger als 4 h (Median). Die Schmerzintensitätsdifferenz relativ zum Aus-

gangswert (PID) stieg in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit kontinuierlich an, wobei die Dreierkombination bereits nach einer Stunde Placebo signifikant überlegen war, nach 30 min wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Auch in allen anderen sekundären Endpunkten erwies sich die Dreierkombination Placebo als signifikant überlegen. Zwei Stunden nach Einnahme der Dreierkombination berichteten 81,8% der Patienten über keine oder nur eine geringfügige Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten, während dies nach Placebo bei 52,4% zutraf. In der globalen Wirksamkeitsbeurteilung bewerteten 73,7% die Dreierkombination aber nur 42,9% das Placebo als gut oder sehr gut. Auch im Komplement war die Dreierkombination Placebo im primären und in den sekundären Endpunkten Placebo signifikant überlegen. Die Zeit bis zum Erreichen der 50%-igen Schmerzreduktion war für die Dreierkombination im Komplement kürzer als für die Subgruppe der Patienten mit schweren Kopfschmerzattacken, dies wurde für Placebo nicht beobachtet. Auch hierin zeigt sich die Konsistenz der Ergebnisse und ebenso dass der Unter-

schied im PID nach 2 h beim Komplement mit $59,98 \pm 20,5$ mm niedriger war als die $77,8 \pm 13,4$ mm bei den Patienten mit schweren Kopfschmerzattacken. Die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen war jeweils gering.

Kommentar:

Die Frage, ob die Dreierkombination aus ASS + Paracetamol + Koffein auch bei starken Kopfschmerzen wirksam ist, ist für die Kopfschmerztherapie zweifellos relevant. Diese Analyse beinhaltete aber darüber hinaus Aspekte, die von wesentlichem wissenschaftlichem Interesse sind. Hierzu ist zu nennen:

1.) Für die Kopfschmerztherapie wichtig ist, dass ein relevanter Anteil der Patienten, die ihre Kopfschmerzen selbst behandeln unter schweren Kopfschmerzattacken leidet. Diese schweren Attacken sind nicht nur durch eine entsprechend starke Kopfschmerzintensität gekennzeichnet, sondern auch durch einer erhebliche Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten und dies nicht nur bei einzelnen Attacken.

2.) Diese Patienten könnten als klassische Fälle für eine ärztliche Behandlung gesehen werden, doch scheinen sie mit den

Therapieoptionen, die die Selbstmedikation bietet, offensichtlich zufrieden zu sein. Das oft beschriebene, aber wohl nie überprüfte Pyramidenmodell, dass leichte bis moderate Kopfschmerzen mittels Selbstmedikation, Patienten mit schwereren Kopfschmerzattacken aber durch den Arzt zu behandeln sind, scheint in der Realität oft nicht zuzutreffen. Denkbar ist, dass eher mangelnder Therapieerfolg als die Schwere der Kopfschmerzkrankung per se die Patienten zum Arzt führt.

3.) Auch in andern Studien mit OTC-Analgetika wurden Patienten mit starken Kopfschmerzen als Subgruppe analysiert. Dabei wurde allerdings lediglich die Schmerzintensität der in der Studie untersuchten Einzelattacke betrachtet. Eine solche Kategorisierung ist angesichts der Variabilität individueller Kopfschmerzen unzureichend. Die von den Autoren in Anlehnung an die Analyse von Goldstein et al. (Cephalgia 1999;19(7):684-691) gewählten wesentlich restriktiveren vier Kriterien sind hierfür wesentlich besser geeignet. Da die Daten hierfür in jeder entsprechenden Studie zur Verfügung stehen dürften, sollte diese Definition

deshalb zukünftig als Standard betrachtet werden.

4.) Methodisch ist diese Publikation auch deshalb von besonderer Bedeutung, da sie mit der Analyse der ROC Kurven auf Basis der VAS-Werte zur Bestimmung der cut-off Punkte zwischen den einzelnen Kategorien einer verbalen Schmerzintensitätsskala, erstmals in der Kopfschmerzforschung eine wissenschaftlich belastbare Methodik anbietet, Studien zu vergleichen, deren primärer Endpunkt mit unterschiedlichen Schmerzintensitätsskalen erfasst wurde. Gute Gründe sprechen für die Messung der Schmerzintensität in Kopfschmerzstudien mit visuellen Analogskalen und so wäre ein leichtes, dieses Verfahren in die entsprechenden Studien zu integrieren.

5.) Die Dreierkombination ASS + Paracetamol + Koffein ist auch bei Patienten mit schweren Kopfschmerzattacken wirksam. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, bestätigt es doch die klinische Erfahrung. Überraschend ist allerdings doch die Konsistenz dieser Ergebnisse unabhängig davon, ob die Wirksamkeit dieser Kombination bei schweren Kopfschmerzattacken, beim Komplement oder in der Ge-

samtstudie analysiert wurde und auch unabhängig davon, ob im primären Endpunkt oder bei den sekundären Endpunkten.

6.) Streng genommen kann durch post-hoc Analysen kein Wirksamkeitsbeleg erbracht werden, was von den Autoren auch als Limitierung der Analyse diskutiert wird. Die Robustheit in den Ergebnissen dieser Publikation wird allerdings durch eine weitere post-hoc Analyse von Goldstein et al. (1999) auf Basis der Studie von Lipton et al. (Arch Neurol 1998;55(2): 210–217) zum Wirksamkeitsbeleg der ASS + Paracetamol + Koffein Kombi-

nation bei Migräne gestützt, die, wie erwähnt, die gleichen Kriterien zur Definition der schweren Migräneattacken anlegte und bei der sich die Dreierkombination ebenfalls im primären und in den sekundären Endpunkten als wirksam erwies.

In der Gesamtsicht ist der Bewertung der Autoren zuzustimmen, dass „die fixe Kombination aus ASS, Paracetamol und Koffein zur Behandlung eines breiten Spektrums von leichten bis schweren Migräneattacken bzw. Kopfschmerzen vom Spannungstyp wirksam und gut verträglich ist“. (GH)

***Lantéri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. Cephalalgia 2012;32:226-35

Zusammenfassung:

Die Bedeutung der frühzeitigen Einnahme von Triptanen im Migräneanfall bezogen auf deren Wirksamkeit wurde bereits in einigen Studien gezeigt. Insgesamt erreicht durch die Einnahme von Triptanen leider nur weniger als die Hälfte der Patienten Schmerzfreiheit in den ersten zwei Stunden nach Triptaneinnahme. In der TEMPO-Studie wurde dies nochmals im naturalistischen Setting nieder-

gelassener Neurologen überprüft. Einschlusskriterien waren die Diagnose einer Migräne nach den IHCD II-Kriterien, das Auftreten von mindestens drei Migräneattacken in den zurückliegenden drei Monaten. Patienten mit mehr als 15 Kopfschmerztagen pro Monat oder solche, die nicht zwischen Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp unterscheiden konnten, wurden ausgeschlossen. Eine Migräneprophylaxe

war erlaubt, sollte aber in den vergangenen drei Monaten nicht verändert werden. Die Studie bestand aus zwei Phasen: im ersten Teil wurden drei Migräneattacken in einem Tagebuch dokumentiert. Erfasst wurde der Zeitpunkt des Auftretens der Kopfschmerzen, das eingesetzte Triptan, der Zeitpunkt des Triptaneinsatzes, die Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Einnahme, nach zwei Stunden und nach 24 Stunden sowie das Vorhandensein Allodynie zum Zeitpunkt der Einnahme sowie nach zwei Stunden. Die Allodynie wurde mit einem Fragebogen erfasst (gefragt wurde z. B. nach unangenehmen Sensationen beim Haarkämmen und Ähnlichem). In Phase zwei der Studie wurden die Patienten, die ihr Triptan später als eine Stunde nach Kopfschmerzbeginn einnahmen, gebeten dies innerhalb spätestens einer Stunde nach Kopfschmerzbeginn einzunehmen. Primärer Endpunkt der Studie war die Schmerzfreiheit zwei Stunden nach Einnahme von Triptanen in mindestens zwei von drei Migräneattacken. Sekundäre Endpunkte waren der Rückgang der Kopfschmerzen, das Auftreten von Wiederkehrkopfschmerz, Beseitigung von Begleitsymptomen der Migräne,

die Bedeutung der Allodynie sowie die Zufriedenheit mit der Behandlung. 210 Patienten wurden für die Studie rekrutiert. Insgesamt 148 behandelten in der ersten Phase drei Migräneattacken entsprechend den Vorgaben und dokumentierten die Behandlung. 144 Patienten konnten dann in die zweite Phase der Studie eingeschlossen werden. Von diesen waren 79 bereits in Phase eins innerhalb von einer Stunde behandelt und führten dies unverändert in Phase zwei weiter. 65 Patienten hatten die Medikation „spät“ eingenommen und wechselten in die frühe Behandlung. Letztlich standen 42 Patienten, die zuvor spät behandelt hatten zur Auswertung mit dann früher Behandlung zur Verfügung (23 Patienten hatten die Einnahme entgegen der Beratung durch die Neurologen nicht verändert). Die Patienten der Studie waren im Mittel 40,9 Jahre alt, 87,5% der Teilnehmer waren Frauen. Eingesetzt wurden die Triptane Zolmitriptan (35,2%), Almotriptan (24,9%) und Eletriptan, Naratriptan sowie Sumatriptan. In der ersten Phase wurden 701 Migräneattacken dokumentiert. 64,3% der Patienten zeigten mindestens ein Allodynie-Symptom in mindestens einer

der drei Attacken. Im ersten Studienabschnitt waren unter den Patienten mit mittelstarken bis schweren Kopfschmerzen 50,3% innerhalb von zwei Stunden schmerzfrei, wenn sie frühzeitig die Medikation einnahmen, verglichen mit 31,8% Schmerzfreiheit bei Einnahme nach mehr als einer Stunde ($P < 0.001$). Als Grund für die späte Einnahme gaben die Patienten an: die Überzeugung die Attacke würde sich von alleine zurückbilden (67,7%), der Wunsch Triptane für schwere Attacken zu reservieren (35,4%), die fehlende unmittelbare Triptanverfügbarkeit bei Attackenbeginn (29,2%), Befürchtung von Nebenwirkungen (7,7%), zunächst die Einnahme von Analgetika (4,6%), Schwierigkeiten zwischen Migräne und anderen Kopfschmerzen zu unterscheiden (3,21%), Auftreten von Attacken aus dem Schlaf heraus (1,5%) und Befürchtung des Wirkverlustes bei wiederholter, häufiger Triptaneinnahme (1,5%). Von den 65 Patienten, die ihre Medikation spät eingenommen hatten, waren nur 19 (30,2%) schmerzfrei innerhalb von zwei Stunden. Dieser Anteil stieg dann durch die frühzeitige Einnahme auf 55,8% an ($P < 0.005$). 64,6% der zur frühen

Einnahme motivierten Patienten änderten ihr Einnahmeverhalten tatsächlich, 35,4% nahmen trotz der Beratung das Triptan unverändert nach mehr als einer Stunde ein. Eine Verbesserung der Kopfschmerzintensität nach zwei Stunden erfuhren bei später Einnahme in der ersten Phase 66,7% und in Phase zwei 80,5%. Eine Regressionsanalyse zeigte als wesentliche Einflussfaktoren für die Wirksamkeit der Triptane die Kopfschmerzschwere (moderater oder schwerer Kopfschmerz versus milder Kopfschmerz) sowie das Vorhandensein einer Allodynie und den Einnahmezeitpunkt. Die Anzahl der unerwünschten Wirkungen sank dramatisch von der ersten dokumentierten Triptaneinnahme von 39,6% auf 3,8% für alle Triptaneinnahmen. Hierbei war der größte Unterschied zwischen der ersten und zweiten Einnahme festzustellen. Die Autoren schlussfolgern, dass sich eine erhebliche Verbesserung der Triptanwirkung erreichen lässt, wenn Neurologen gezielt über den korrekten Einnahmezeitpunkt beraten. Die Bedeutung der Allodynie zum Einnahmezeitpunkt der Kopfschmerzen wird von dem zum Teil widersprüchlichen Ergebnis

anderer Studien und den Daten von Burstein diskutiert.

Kommentar:

Die TEMPO-Studie ist für die tägliche Beratung von Migränpatienten von Bedeutung. Sie zeigt, dass auch ohne Wechsel des Triptans eine deutliche Verbesserung der Triptanwirkung erreicht werden kann, wenn die Patienten die Medikation innerhalb einer Stunde nach Beginn der Migränekopfschmerzen einnehmen. Sie zeigt allerdings auch, dass ein Drittel der so beratenen Patienten ihr Einnahmeverhalten dennoch nicht ändern, dies ließe sich möglicherweise durch eine noch intensivere Aufklärung und Schulung der Patienten verbessern und weist auf die Bedeutung der Patientenedukation in der Migränebehandlung insgesamt hin. Die Adhärenz der Patienten bezüglich der Einnahme von Akutmedikation und Prophylaxe wurde auch in anderen Studien bereits als Herausforderung in der Migränebehandlung gezeigt. Interessant sind für den Kliniker die Gründe, die Patienten für ihre späten Einnahmeangaben. Der häufigste Grund war wieder einmal der Glaube, die Migräneattacke bilde sich von selbst zurück. Wie dies zustande

kommt, ist ausgesprochen rätselhaft, denn auf Nachfrage versichert die ganz überwiegende Mehrzahl der Patienten, dass dies so gut wie nie geschehe. Weiterhin wird das Triptan für besonders schwere Migräneattacken reserviert und auch die Befürchtung von Nebenwirkungen spielt eine ganz erhebliche Rolle. Zum Auftreten der Nebenwirkungen, in der TEMPO-Studie jedoch detailliert befragt, fällt auf, dass diese praktisch nur bei der ersten Einnahmedokumentation eine wesentliche Rolle spielen und dann auf Placebo-Niveau absinken. Auch dies erlebt man im klinischen Alltag täglich. Auf den Vorschlag jeglicher Medikation reagieren Patienten als erstes mit einer Frage nach möglichen Nebenwirkungen und nicht mit Fragen zu Wirkung und den möglichen Therapieerfolgen. Aus der Studie können meines Erachtens zwei wesentliche Vorschlussfolgerungen gezogen werden: 1. Patienten sollten aktiv nach dem Einnahmezeitpunkt ihrer Triptane befragt werden und dann gezielt motiviert werden, diese so früh wie möglich einzunehmen. 2. Die Aufklärung über die Medikation und über die Mechanismen der Kopfschmerzentstehung – die

Patientenedukation also – muss (CG)
noch weiter verbessert werden.

***Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ. Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology* 2011;77:1827-32

Zusammenfassung:

Die Arbeitsgruppe von Peter Goadsby berichtet über das Ansprechen von 162 Patienten auf die intravenöse Gabe von Dihydroergotamin (DHE). DHE wurde ursprünglich mit dem Ziel geringerer vaskulärer Nebenwirkungen im Vergleich zu Ergotamin entwickelt. Studien haben sowohl die Wirksamkeit zur Behandlung akuter Migräneattacken (1) als auch die Effektivität zur Therapie einer therapierefraktären Migräne gezeigt (2). Zwischen 2001 und 2006 wurde 446 Patienten im National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London mit DHE i.v. behandelt. 163 Patienten die zwischen 2003 und 2004 behandelt wurden, mittels eines Telefoninterviews nachverfolgt (Follow-up im Mittel nach 11 Monaten). Die Diagnose wurde anhand der Kriterien der ICHD-II nochmals geprüft. Es erfolgte eine diskreptive Datenauswertung sowie die Analyse hinsichtlich

des Vorliegens einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Insgesamt konnten 110 Frauen und 52 Männer in einem mittleren Alter von 45 Jahren nachbefragt werden. Bei 114 wurde die Diagnose einer chronischen Migräne gestellt (42 mit Aura), bei 38 Clusterkopfschmerz und bei 11 neu aufgetretenem täglichen Kopfschmerz (New Daily Persistent Headache; NDPH). Bei einem Patienten wurde die Diagnose Migräne mit Aura und NDPH gestellt. Alle Patienten hatten mehr als 15 Kopfschmerztage über mindestens 3 Monate, es handelte sich also um chronische Kopfschmerzen. Ausgewertet wurden auch vier Patienten, die an SUNCT-Syndrom, SUNA, chronisch paroxysmale Hemikranie oder Hemicrania continua litten. Die verabreichte Gesamtmenge von Dihydroergotamin variierte zwischen 8,25 und 11,25 mg pro Patient. 84 der 113 Patienten (74%) berichteten eine Verbesserung ihrer Kopfschmerzen, die

Hälfte davon einen mäßigen bis sehr guten Effekt. 76 (67%) berichteten Kopfschmerzfreiheit während der Behandlung und 85 (75%) berichteten Kopfschmerzfreiheit über den ersten Monat nach Behandlung. Die mittlere Kopfschmerzfreiheit nach Behandlung betrug 28 Tage, die Kopfschmerzintensität sank von VAS 9 auf 7. Bei 34 Patienten stellte sich nach der Behandlung im Mittel nach 61 Tagen wieder die vorherige Kopfschmerzhäufigkeit ein. Die Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen war in der Gruppe insgesamt deutlich reduziert. Alle Patienten konnten ihren Medikamentenübergebrauch (der bei vielen bestand), beenden. Bei 81 der 114 Patienten wurde einer der üblichen Migräneprophylaktika im Anschluss an die Dihydroergotaminbehandlung begonnen. Patienten mit Migräne mit Aura unterschieden sich nicht von solchen ohne Aura. Bei den 38 Patienten mit Clusterkopfschmerz (36 Männer, 2 Frauen; 34 chronisch, 4 episodisch) bestanden im Mittel 27 Attacken pro Woche vor der Behandlung. Alle wurden als therapierefraktär klassifiziert. 76% gaben ein Benefit durch die Behandlung an, die Hälfte ein

mäßiges bis sehr gutes Ansprechen. 32 der 38 Patienten waren unter Behandlung kopfschmerzfrei. Im Mittel dauerte es 17 Tage nach der DHE Gabe, bis es erneut zu Clusterkopfschmerzattacken kam. Im Mittel kam es nach 66 Tagen wieder zur Ausgangskopfschmerzlast. 2 der 11 Patienten mit NDPH berichteten lediglich eine leichte Verbesserung. Diese beiden Patienten erfüllten auch die Diagnosekriterien einer Migräne, die anderen zeigten kein Ansprechen. Eine höhere DHE Dosis war mit besserem Ansprechen über alle Patienten verknüpft. Das Auftreten von Übelkeit war ein signifikanter Prädiktor von Therapieversagen. Übelkeit war die häufigste Nebenwirkung die bei 94 Patienten auftrat und bei 6 Patienten zum Therapieabbruch führte. 46 Patienten berichteten Muskelkrämpfe in den Beinen, 26 Patienten Extremitätenschmerz und 5 ein thorakales Engegefühl. EKG Veränderungen zeigten sich bei diesen Patienten nicht. Diarrhoe trat bei 19 Patienten auf, Obstipation bei 5, abdominelle Muskelkrämpfe bei 16 Patienten. Darüber hinaus traten eine Reihe weiterer Nebenwirkungen vereinzelt auf. Insgesamt führten keine Nebenwirkungen zu Verlängerung

des Krankenhausaufenthaltes oder zu lebensbedrohlichen Beschwerden. Die Autoren schlussfolgern Patienten mit chronischer Migräne respondieren unabhängig vom zusätzlichen Vorhandensein einer Aura gut auf intravenöse DHE-Gabe. Da die Übelkeit ein wesentliches Problem der Behandlung darstellt, sollte diese möglichst effektiv behandelt werden. Die Autoren empfehlen außerdem die Dosis schrittweise (über 5 Tage) auf 11,25 mg anzuheben, da eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen wurde. Beim Clusterkopfschmerz könne intravenöser DHE dazu dienen, den Patienten rasch Kopfschmerzfreiheit zu verschaffen und zwischenzeitlich eine Prophylaxe aufzudosieren. Für Patienten mit NDPH stelle intravenöser Dihydroergotamin keine ermutigende Therapieoption dar. Problematisch ist in der DHE-Anwendung die schlechte Bioverfügbarkeit (deshalb erfolgte die i.v. Therapie). Es zeigt dafür eine lange Wirkung (hohe Affinität) an Serotoninrezeptoren und eine langsame Dissoziation von den Rezeptoren. In welchem Ausmaß DHE tatsächlich die Blut-hirnschranke überschreitet, ist letztlich nicht vollständig ge-

klärt. Andere Autoren schlugen die Gabe von DHE intravenös über 2 Tage und den anschließenden Wechsel auf die rektale Applikation vor (2). Möglicherweise ist eine kürzere Applikation jedoch mit einer kürzeren Wirkdauer verbunden. Die Übelkeit durch DHE könnte durch dopaminerge Effekte vermittelt sein. Die Autoren empfehlen den Einsatz von Domperidon. Bei der Anwendung muß die Reizung peripherer Venen als Nebenwirkung beachtet werden.

Kommentar:

Der Einsatz von Dihydroergotamin ist bei uns kaum verbreitet und möglicherweise zu Unrecht etwas in Vergessenheit geraten, nachdem die Ergotamine durch die Triptane in der Akuttherapie primärer Kopfschmerzerkrankungen abgelöst wurden. Die Anwendung von Dihydroergotamin ist eine interessante Option bei therapierefraktären Kopfschmerz, insbesondere der Migräne und dem Clusterkopfschmerz. Wie die Autoren zeigen konnten, lohnt sich ein Versuch beim NDPH kaum. In Deutschland ist diese Therapie wenig verbreitet, DHE nicht zugelassen und muss über die Internationale Apotheke be-

schaft werden, was den Einsatz sicherlich in den meisten Kliniken limitiert, zumal die wenigsten über praktische Erfahrungen damit verfügen werden. Einschränkend muss zur Studie gesagt werden, dass zwar eine große Patientenzahl die mit intravenösen DHE behandelt wurden berichtet wird, die Datenqualität jedoch methodisch bedingt nur mäßig ist. Letztlich fehlen Placeboarm oder eine andere Bedingung wie die intravenöse Gabe von Kortison, die in der Regel kaum Nebenwirkungen macht und deutlich unproblematischer im Einsatz ist. Intranasale Gabe von DHE und

inhalierendes DHE sind ebenso effektiv in der Migräne, intramuskulär verabreichtes DHE zeigt vergleichbare Effekte wie subkutanes Sumatriptan. Es bleibt deshalb zu überlegen, ob die kontinuierliche intravenöse Gabe tatsächlich notwendig ist. Auf der anderen Seite handelt es sich jedoch bei den beschriebenen Patienten um therapierefraktäre Kopfschmerzpatienten, bei denen im Vorfeld sicherlich eine Menge zum Einsatz kam. Die Publikation kann uns ermutigen unsere eigenen Erfahrungen zu sammeln. Wir sollten den Rat, Übelkeit konsequent zu behandeln, beherzigen. (CG)

1. Callahan M, Raskin N. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache* 1986;26:168-71.

2. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986;36:995-997

**Sclar DA, Robison LM, Castillo LV, Schmidt JM, Bowen KA, Oganov AM, Skaer TL, Kogut SJ. Concomitant use of triptan, and SSRI or SNRI after the US Food and Drug Administration alert on serotonin syndrome. *Headache*. 2012 Feb;52:198-203.

Zusammenfassung:

Triptane gehören heute zum Repertoire der Behandlung akuter Migräne-Attacken. Die Migräne hat eine erhebliche Comorbidität mit Depression, so dass viele Patienten sowohl

Antidepressiva wie auch Triptane einnehmen. Im Jahr 2006 veröffentlichte die amerikanische Food and Drug Administration eine Warnung, dass die gleichzeitige Einnahme von selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmern oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern mit Triptanen zu einem potentiell lebensgefährlichen Serotonin-Syndrom führen könnte. Die hier publizierte Analyse bezieht sich auf eine Datenbank in der Patientenkontakte und Verschreibungsdaten niedergelassener Ärzte in den Vereinigten Staaten erfasst werden. Verglichen wurden Daten aus den Jahren 2003 und 2004 bevor die entsprechende Warnmeldung erging und Daten aus den Jahren 2007 bis 2008. In den Jahren 2007 bis 2008 erhielten durchschnittlich pro Jahr 5256958 Patienten ein Triptan, in den Jahren 2003 bis 2004 3874367 Patienten. Im gleichen Zeitraum erhielten 50402149 Patienten in den USA in den Jahren 2003 und 2004 ein SSRI oder ein SNRI, verglichen mit 68603600 Patienten in den Jahren 2007 und 2008. Im entsprechenden Zeitraum erhielten 1319763 Patienten gleichzeitig ein Rezept über ein Triptan und ein SSRI oder ein SNRI. Interessanterweise wurde im genannten Zeitraum den Gesundheitsbehörden

kein Fall eines Serotonin-Syndroms bei kombinierter Einnahme von Triptanen und Antidepressiva gemeldet.

Kommentar:

Diese Datenerhebung aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass das Risiko eines Serotonin-Syndroms bei gleichzeitiger Einnahme eines Triptans und eines Antidepressivums sehr wahrscheinlich rein theoretischer Natur ist. Interessant ist auch die Beobachtung, dass nach der Warnung durch die FDA die gleichzeitige Verschreibung von Triptanen mit Antidepressiva um 90% zunahm, was ebenfalls ein Indikator dafür ist, dass die verschreibenden Ärzte kein Serotonin-Syndrom beobachtet haben, da sich sonst das Verschreibungsmuster verändert hätte. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass sehr wahrscheinlich kein Risiko oder ein nur sehr geringes Risiko für ein Serotonin-Syndrom besteht, wenn Triptane mit selektivem Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern gleichzeitig verschrieben werden. (HCD)

***Lampl C, Voelker M, Steiner TJ. Aspirin is first-line treatment for migraine and episodic tension-type headache regardless of headache intensity. *Headache*. 2012 ;52:48-56

Zusammenfassung:

Prinzipiell kann die Behandlung von akuten Kopfschmerz-Episoden bei Migräne oder Spannungskopfschmerz stratifiziert oder in einem Stufenplan erfolgen. Stratifiziert in diesem Zusammenhang bedeutet, dass Patienten mit mittelschweren Kopfschmerzen mit Analgetika und mit schweren Kopfschmerzen mit Triptanen behandelt werden. Ein stufenweiser Zugang bedeutet, dass die Patienten zunächst ein Schmerzmittel einnehmen und bei fehlender Wirksamkeit dann ein Triptan benutzen. Beide Ansätze implizieren allerdings, dass Patienten mit starken Kopfschmerzen sehr wahrscheinlich auf die Behandlung mit einfachen Analgetika wie Acetylsalicylsäure nicht ansprechen. Diese Fragestellung wurde in einer retrospektiven Analyse von sechs klinischen Studien zum Einsatz von 1000 mg Acetylsalicylsäure bei der Migräne und einer Studie zum Einsatz von 500 und 1000 mg Acetylsalicylsäure bei der Behandlung des episodischen Spannungskopfschmerzes untersucht. Für die erste Fragestel-

lung standen Daten von 2079 Patienten zur Verfügung, für die zweite Fragestellung beim Spannungskopfschmerz 325 Patienten. Der therapeutische Gewinn (Verum minus Placebo) für den Parameter schmerzfrei nach 2 Stunden betrug bei mittelschweren Kopfschmerzen 10,5% und bei schweren Kopfschmerzen 10,7%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Beim episodischen Spannungskopfschmerz ergaben sich größere Unterschiede in der Wirksamkeit für Patienten mit schweren Kopfschmerzen, wobei aber auch hier die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Kommentar:

Diese Post-hoc-Analyse mit großen Patientenzahlen für die Behandlung akuter Migräne-Attacken zeigt, dass die Intensität der Kopfschmerzen kein Prädiktor dafür ist, ob Acetylsalicylsäure bei einer Migräne-Attacke wirkt oder nicht. Deshalb besteht kein Anlass Patienten mit schweren Kopfschmerzen a priori eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht zu emp-

fehlen. Die Situation ist ganz anders wenn Patienten bereits aus Erfahrung wissen, dass bei

ihren Migräne-Attacken Acetylsalicylsäure nicht oder nicht ausreichend wirksam ist. (HCD)

5. Migräne Prophylaxe

*** Gerwig M, Niehaus L, Stude P, Katsarava Z, Diener HC. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. J Headache Pain. 2012;13(1):83-9.

Zusammenfassung:

Aus tierexperimentellen Befunden aber auch verschiedenen humanen Experimenten verdichtet sich zunehmend der Befund, dass es bei der Migräne, wenigstens phasenweise, zu einer Erregbarkeitssteigerung des Cortex kommt, die das Auftreten einer „cortical-spreading-depression“ (CSD) begünstigen kann. Ein mögliches gemeinsames Wirkprinzip aller in der Migräneprophylaxe eingesetzten Medikamente scheint die Reduktion kortikaler Erregbarkeit zu sein. Die Essener Arbeitsgruppe untersuchte nun diese kortikale Erregbarkeit vor und unter 100mg Metoprolol tgl. mittels TMS. Dabei wurden 14 Patienten ohne Prophylaxe und 15 Patienten mit Prophylaxe eingeschlossen. In beiden Gruppen hatten etwa 40 bis 50% der Patienten eine Migräne mit Au-

ra. Die mittlere Attackenfrequenz war in der Behandlungsgruppe höher als in der Vergleichsgruppe, unter Therapie kam es zu einer signifikanten Reduktion der Attackenfrequenz. Es wurde die Motorschwelle (rechter Motorkortex) und die Schwelle, bei der visuelle Phosphene im unteren Quadranten ausgelöst werden konnten, über dem okzipitalen Kortex mehrfach bestimmt. Die Motorschwellen waren zwischen den Gruppen aber auch zwischen den beiden Zeitpunkten nicht unterschiedlich. Dagegen zeigte die Phosphenschwelle unter der Betablockertherapie einen signifikanten Anstieg, blieb dagegen in der Vergleichsgruppe unverändert. Es zeigte sich keine enge Korrelation zwischen Anstieg der Phosphenschwelle und Reduktion der Kopfschmerzattackenfrequenz.

quenz. Die Autoren berichten auch nicht über Unterschiede zwischen Patienten mit Migräne mit Aura und solchen ohne Aura.

Kommentar:

Die Arbeit bestätigt Ergebnisse früherer Arbeiten, die einen Einfluss von Valproinsäure und anderen Antikonvulsiva auf die kortikale Erregbarkeit zeigten. Sie zeigt auch, dass die Beziehung Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit gleich Reduktion von Migräneattacken nicht einfach linear ist. Darüber hinaus zeigt die Arbeit auch, dass der Effekt von Medikamenten zwischen dem okzipitalen Kortex (Phosphenschwelle) und den Motorkortex (motorische

Schwelle) sich unterscheidet. In dieser Hinsicht wäre es interessant mehr Aufschluss über die beteiligten Mechanismen, die die kortikale Erregbarkeit modulieren, zu erfahren. Die angenommene präsynaptische Blockade erregender adrenerger Afferenzen durch die Betablocker (Richter et al. 2005 (1)) mag dieses nicht komplett erklären. Leider sind Verfahren zur Testung der transcallosalen Inhibition bzw. der intrakortikalen Inhibition oder Faszilitation für den visuellen Kortex nicht etabliert. Eine direkte therapeutische Konsequenz lässt sich leider bisher aus der Messung der Phosphenschwellen noch nicht ableiten. (AS)

1. Richter F, Mikulik O, Ebersberger A, Schaible HG. Noreadrenergic agonists and antagonists influence migration of cortical spreading depression in rat—a possible mechanism of migraine prophylaxis and prevention of postischemic neuronal damage. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25(9):1225-35.

*Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Sette G. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. J Headache Pain. 2011;12(5):521-5.

Zusammenfassung:

Das Ziel dieser unkontrollierten prospektiven open – label Studie war die Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von

Pregabalin in der Migräneprophylaxe. Eingeschlossen wurden Patienten mit Migräne ohne Aura (≥ 4 Attacken pro Monat) entsprechend den ICHD II Kri-

terien. 47 Patienten wurden eingeschlossen nachdem 3 Monate ein Kopfschmerztagebuch geführt wurde und eine allfällige vorherige Prophylaxe über 6 Monate ausgeschlossen wurde. Es wurde mit 75 mg Pregabalin pro Tag begonnen, danach wöchentliche Auftitrierung um 75 mg auf insgesamt 300 mg/d je nach Toleranz. Es zeigten sich jedoch bei keinem Patienten ein SAE, insgesamt berichteten nur 6 Patienten über eine oder mehrere Nebenwirkungen. Es gab keinen Zusammenhang dabei zwischen Dosis oder Schnelligkeit der Auftitrierung. Bezüglich der Wirksamkeit wurde statistisch eine intention – to – treat Analyse durchgeführt. Untersucht wurden die Kopfschmerztage pro Monat, 3 Monate vor und 1 und 3 Monate unter Pregabalin. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion ($p < 0,001$) nach 1 und 3 Monaten der Therapie unabhängig von Geschlecht, Alter, Anzahl der Migränetage zur baseline und psychiatrischen Komorbiditäten. Die Reduktion war am größten bei einer Tagesdosis von 150 mg.

Kommentar:

In dieser Studie wird ein neuer Ansatz zur Migräneprophylaxe

gesucht. Auch wenn das Studienergebnis positiv erscheint, gibt es eine Vielzahl an limitierenden Faktoren: Problematisch zeigt sich sicher die kleine Fallzahl und auch das Open – label Design. Die interessantere Frage wäre hierbei sicher der Vergleich mit Placebo gewesen. Weiters wurden wichtige Cofaktoren einer erfolgreichen Migräneprophylaxe nicht berücksichtigt, wie zum Beispiel HIT – 6, um auch die Lebensqualität, zu evaluieren. Die Analyse einer allfälligen Beeinflussung der Kopfschmerzzintensität, der Einnahmehäufigkeit einer Akutmedikation wurde ebenso nicht durchgeführt. Patienten hatten nur eine Obergrenze (15 Akutmedikationen pro Monat), um einen Medikamentenübergebrauch auszuschließen. Bezüglich der Verträglichkeit von Pregabalin kann das Ergebnis von Seiten eines klinisch tätigen Arztes nicht ganz nachvollzogen werden, da im klinischen Alltag bei anderen Indikationen sehr oft über Nebenwirkungen berichtet wird. Insgesamt zeigt diese Studie Ansätze bezüglich der Wirksamkeit von Pregabalin in der Migräneprophylaxe, wobei sicher einige Fragen offen bleiben. Bei therapieresistenten Patienten ist dies sicher noch

eine zusätzliche Möglichkeit, wobei in Anbetracht der Zulassung des Medikamentes für generalisierte Angststörung, dies

bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten zu bevorzugen ist. (CS)

****Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, Hirtz D. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology*. 2012; 78: 976-984

Zusammenfassung:

Es gibt eine Reihe von Prophylaktika die für die episodische Migräne gut untersucht sind und dort auch eingesetzt werden. Für die chronische Migräne ist der Beweis einer Wirksamkeit bisher nur für Botulinumtoxin und Topiramat erbracht. In vielen Bereichen der Neurologie ist es üblich Kombinationstherapien mit Substanzen mit verschiedenen Wirkungsmechanismen durchzuführen wie beispielsweise bei der Behandlung des Morbus Parkinson oder in der Epilepsie. Die Frage ob eine Kombination einer Monotherapie überlegen ist, wurde bisher noch nicht in einer gut geplanten prospektiven Studie untersucht. In die doppelblinde placebokontrollierte, randomisierte Studie wurden 250 Patienten mit chronischer Migräne eingeschlossen. Die Studie wurde vom National Institute of Neurological Disor-

ders and Stroke Clinical Research Collaboration in den USA finanziert. Alle Patienten wurden zunächst mit Topiramat behandelt, wobei für die weitere Randomisierung nur die Patienten in Frage kamen, die mindestens 50 mg Tagesdosis tolerierten. Patienten bei denen immer noch 10 und mehr Kopfschmerztage pro Monat bestanden, wurden dann entweder auf eine Behandlung mit retardiertem Propranolol oder Placebo randomisiert. Diese Medikation wurde zusätzlich zu Topiramat gegeben. Die angestrebte Maximaldosis von Propranolol war 240 mg am Tag. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Tage innerhalb von 28 Tagen mit schweren oder mittelschweren Kopfschmerzen. Der primäre Endpunkt wurde nach 6 Monaten erfasst. Nachuntersuchungen erfolgten nach 1, 3 und 6 Monaten. Die Studie sollte 250 Pati-

enten einschließen. Die Studie randomisierte 171 Patienten in 48 Studienzentren in den Vereinigten Staaten. Nach einer vorgeplanten Interimsanalyse wurde die Studie vom Sicherheitskomitee abgebrochen, da es sehr unwahrscheinlich war, dass mit einer höheren Patientenzahl ein positives Studienergebnis zu erwarten war. Zum Zeitpunkt des Studienabbruches hatten 52 Patienten nach dem 6-Monats-Follow-up in der Monotherapiegruppe und 64 in der Kombinationstherapiegruppe absolviert. Die Patienten die überwiegend weiblich waren, waren im Schnitt 40 Jahre alt und litten an durchschnittlich 18 Tagen im Monat an Migräne oder Kopfschmerzen. In der Gruppe die Topiramat und Propranolol erhielt, nahmen die Kopfschmerztage pro 28 Tagen nach 3 Monaten um 4 und nach 6 Monaten um 6,2 ab, in der Gruppe die nur mit Topiramat und Placebo behandelt wurde, war die Abnahme 3,2 und 6,1. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Studie war auch für alle anderen sekundären Zielparameter incl. Lebensqualität negativ. In der Gruppe die Topiramat in Kombination mit

Propranolol erhielt, traten signifikant mehr Nebenwirkungen, insbesondere unsystematischer Schwindel, auf.

Kommentar:

Diese Studie ist extrem wichtig, da sie einer der ersten ist, die systematisch eine medikamentöse Kombinationstherapie bei Patienten mit Migräne in der Prophylaxe untersucht. Eingeschränkt muss allerdings bemerkt werden, dass diese Studie nicht Patienten mit episodischer Migräne sondern mit chronischer Migräne einschloss. Außerdem wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die unter Topiramat keine ausreichende Reduktion ihrer Kopfschmerzhäufigkeit hatten. Unbekannt ist, ob eine primäre Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie ein anderes Ergebnis erbracht hätte. Die Studie ist aber ein gutes Argument für die Empfehlung der Deutschen Migräne-Kopfschmerzgesellschaft und der DGN in den Leitlinien in erster Linie zur Migräneprophylaxe, medikamentöse Monotherapien einzusetzen. (HCD)

6. Cluster-Kopfschmerz

***Absinta M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Selective decreased grey matter volume of the pain-matrix network in cluster headache. *Cephalalgia* 2012; 32:109-115

Zusammenfassung:

Ziel dieser Studie war es regionale Veränderungen der grauen und weißen Substanz sowie der Fasertrakte bei Cluster-Kopfschmerz zu untersuchen. Dabei wurden zwei verschiedene Bildgebungstechniken angewandt, und zwar die Tract-based spatial statistics (TBSS) und die Voxel-basierte Morphometrie (VBM). 15 Patienten mit episodischem Cluster-Kopfschmerz outside bout wurden mittels 3Tesla MRT untersucht und mit gesunden Kontrollen verglichen. Bei Cluster-Patienten fanden sich keine Veränderungen der weißen Substanz oder der zerebralen Vernetzungen. Dagegen zeigte sich eine Abnahme an grauem Volumen im rechten Thalamus, im Caput des rechten Nucleus caudatus, im rechten Gyrus precentralis, im rechten posterioren cingulären Kortex, im bilateralen frontalen Kortex, im rechten mittleren Gyrus temporalis, im linken inferioren parietalen Lobulus sowie in der linken Insel. Zusätzlich fand

sich eine Zunahme an grauem Volumen im rechten Cuneus. Es fand sich eine inverse Korrelation zwischen Abnahme des Volumens im mittleren Frontallappen und der Dauer der Erkrankung. Veränderungen im Bereich des Hypothalamus zeigten sich nicht.

Kommentar:

Diese Studie untersuchte nach der richtungsweisenden Studie von May et al. (1) aus dem Jahr 1999 erneut die strukturellen Veränderungen im Gehirn bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz. Unter Zuhilfenahme neuer Auswertmethoden (SPM8) sowie deutlich höhere Feldstärken (3Tesla) und ein teilweise abweichendes Patientenkollektiv (nur Patienten outside bout) zeigte sich nun ein abweichendes Bild von den initialen Ergebnissen. Übereinstimmend mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen zeigten sich beim Cluster-Kopfschmerz vielfältige Veränderungen der zerebralen

Schmerzmatrix mit Abnahmen des grauen Volumens der grauen Substanz des schmerzverarbeitenden Systems. Zwar ließ sich wie in der initialen Studie von May eine Zunahme an grauer Substanz nachweisen, diesmal aber nicht im Hypothalamus sondern lediglich im Cuneus. Es bleibt daher weiter unklar, ob die klar zu belegenden funktionellen Veränderungen des Hypothalamus auch mit strukturellen Veränderungen einhergehen. Die Autoren der Studie vermuten, dass es sich möglicherweise um Krankheitsphasen-spezifische Veränderungen handeln könnte, die man dann nur inside out nicht aber outside in nachweisen könnte. Der Nachweis dieser Hypothese steht bislang aber noch aus. Interessant wird es daher sein in einem longitudinalen Design zu

untersuchen, auf welche Weise sich die strukturellen Veränderungen zwischen inside und outside und dann wieder inside out verändern. Wie immer bei VBM-Studien stellt sich die Frage, ob die Zu- und Abnahme der grauen Substanz spezifisch für das Krankheitsbild Cluster-Kopfschmerz sind, oder ob es sich einfach um generelle Veränderungen im Rahmen einer chronischen Schmerzerkrankung handelt. Möglicherweise könnte auch hier eine longitudinale Untersuchung Aufschluss darüber geben, ob sich ein pathognomonisches Cluster-Kopfschmerz-Pattern erstellen lässt, was dann wiederum Einblicke in die pathophysiologischen Grundlagen dieser Kopfschmerzerkrankung ermöglichen würde. (DH)

1. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nat. Med. 1999 Jul;5(7):836-8.

***Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burdens. *Headache* 2012;52:99-113

Zusammenfassung:

Die Publikation berichtet Ergebnisse des *US Cluster Headache*

Survey, der als Online Befragung über drei Monate im Jahr 2008 durchgeführt wurde.

Es wird geschätzt, dass in den USA mehr als 500 000 Menschen von Clusterkopfschmerzen betroffen sind. Zur Teilnahme wurde über die Seiten der Cluterkopfschmerz-Selbsthilfeorganisationen aufgefordert. Teilnehmen sollten nur Patienten, deren Diagnose durch einen Neurologen bestätigt wurde. Der Fragebogen Befragung enthielt 187 Multiple-choice-Fragen. Insgesamt nahmen 1134 Patienten (816 Männer, 318 Frauen) teil. Die mittlere Latenz bis zur Stellung der Diagnose Clusterkopfschmerz betrug 5 Jahre. Nur 21% der Patienten erhielten bei Erstvorstellung die korrekte Diagnose (andere gestellte Diagnosen: 21% Sinusitis, 34% Migräne, 6% Allergie, 5% Zahnerkrankung). 48% der Patienten sind wegen des Clusterkopfschmerzes nicht in neurologischer Behandlung. 15% berichten eine Zahnextraktion, 8% einen Behandlungsversuch mit Occipitalisblockaden, 7% HNO-Operationen (wegen der Diagnose einer Sinusitis), 2% der Befragten sind mit einem Occipitalisstimulator versorgt. Bei 70% der Patienten begann die Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr, nur bei 3% nach dem 51. Lebensjahr. Es fand sich eine statistische Seitendo-

minanz mit überwiegen von rechtsseitigen Clusterkopfschmerzen ($p < .02$), 31% berichten im Verlauf einen Seitenwechsel der Clusterattacken erlebt zu haben. Insgesamt gaben 21% eine Aura zu Beginn der Clusterattacken an. 91% berichten Augentränen, 84% Rhinorrhoe, 48% Photophobie, 42% Phonophobie und 36% Übelkeit. Bei den meisten Betroffenen traten Attacken zwischen dem frühen Abend und dem frühen Morgen auf, der Gipfel lag zwischen Mitternacht und 3 Uhr in der Früh, die zirkadiane Rhythmik war nachweisbar, aber schwächer ausgeprägt als erwartet. Als Trigger von Clusterattacken wurden Alkoholgenuss (vor allem Bier) aber auch Gerüche und Wetterwechsel angegeben. 73% der Patienten haben eine Raucheranamnese bei 72% rauchte mindestens ein Elternteil während der Kindheit. 8% gaben an, Rauchen reduziere die Intensität einzelner Attacken, 2 % berichteten das Rauchen die Attackenhäufigkeit reduziere und 27% rauchen um sich nach einer Attacke zu entspannen. Die Beeinträchtigung durch den Clusterkopfschmerz ist schwerwiegend, 55% der Patienten berichten im Erkrankungsverlauf suizidale

Gedanken, 2% einen Suizidversuch. 20% der Patienten verloren ihren Arbeitsplatz wegen der Erkrankung, weitere 8% sind nicht in der Lage einer Erwerbstätigkeit nachzugehen.

Kommentar:

Daten von einer so großen Zahl von Patienten mit Clusterkopfschmerz können helfen, auf einige Besonderheiten aufmerksam zu machen: noch immer dauert es bei vielen Patienten Jahre (!) bis die korrekte Diagnose gestellt wird, ein Befund, der sich mit den publizierten Daten aus Europa und auch den eigenen Erfahrungen aus Deutschland deckt. Die belegt eine immer noch weitgehende Unkenntnis des Erkrankungsbildes unter Ärzten. Auch die Tatsache, dass sich die Hälfte der Patienten nicht in neurologischer Behandlung befindet, zeigt m. E. vor allem, dass Patienten oftmals herzlich wenig von neurologischer Behandlung erwarten (können). Die epidemiologischen Daten sind praktisch gleich denen, die in Deutschland erhoben wurden, die Daten aus dem Essener Kopfschmerzzentrum erscheinen 2012 und decken sich mit dieser Erhebung, ebenso die Daten zu dem häufigen Begleit-

symptomen Übelkeit, Licht- und Geräuschempfindlichkeit. Diese Begleitsymptome sind so scheinbar untypisch für den Custerkopfschmerz, das sie fälschlicherweise zur Diagnose einer Migräne verleiten. Hier müssen wir Neurologen umlernen, diese Begleitsymptome sind nicht so untypisch für den Clusterkopfschmerz, wie wir annehmen sondern für mehr als ein Drittel der Patienten geradezu typisch. Arbeitsausfall und Erwerbsunfähigkeit sind auch in Deutschland ein Problem, hier muss auch bei Versorgungsämtern und Arbeitsmedizinern noch Aufklärungsarbeit geleistet werden, damit die Patienten hier nicht auf Unverständnis treffen. Die psychische Beeinträchtigung der Patienten mit Clusterkopfschmerz wird weitgehend unterschätzt – dabei sind suizidale Gedanken und Suizidversuche keineswegs selten. Dies deckt sich auch mit den Daten aus Deutschland. Die uns häufig „robust“ erscheinenden Patienten mit Clusterkopfschmerz erhalten hier wohl gerade wegen ihres Erscheinungsbildes und ihres Auftretens oftmals nicht die Unterstützung, die wir ihnen auch durch Hinzuziehung von Psychologen zukommen lassen sollten. Manchen Berechnungen

wie zur Dominanz bestimmter Augenfarben sind unsinnig, wenn die Autoren zudem noch schreiben, dass die Verteilung der Augenfarbe in den USA insgesamt unbekannt sei (und welche Relevanz sollte dies auch haben?). Insgesamt eine

Arbeit, die die klinischen Erfahrungen bestätigt und die auf die bestehende Versorgungslücke für Patienten mit Clusterkopfschmerz aufmerksam macht – bei uns sieht es leider nicht besser aus als in den USA! (CG)

7. Kopfschmerz durch Medikamenten- übergebrauch

***Vincent MB. Controversy over the classification of medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(1):80-5.

Zusammenfassung:

In diesem Manuskript stellt MB Vincent einen Überblick und seine Sichtweise über die aktuelle Datenlage für den Medikamentenübergebrauchskopfschmerz vor. Die Übersichtsarbeit beginnt mit einem Zitat von William Osler, dass es die Aufgabe der Mediziner bzw. Ärzte sei, die Menschen zu unterrichten die Medikamente nicht einzunehmen. Medikamentenübergebrauchskopfschmerz ist ein gutes Beispiel dafür, dass unkontrollierte Einnahme zur paradoxen Chronifizierung von Kopfschmerzen führen kann. Vincent berichtet zunächst über die Prävalenz von chronischen Kopfschmerzen und medikamenteninduzierten

Kopfschmerzen, die bei 3-4%, bzw. 1-2% der Gesamtbevölkerung liegen. Die Datenlage hierzu ist eindeutig. Danach geht es um die Risikofaktoren und Pathophysiologie. Auch hierzu gibt die internationale Literatur einiges her. Aktuelle Übersichten und prospektive Studien untersuchten Inzidenz und Risikofaktoren der Kopfschmerzchronifizierung. Hierbei wird richtigerweise herausgearbeitet, dass das etwa vor ca. 10 Jahren noch unangefochtene Dogma, dass Medikamentenübergebrauch unabdingbar zur Chronifizierung vom Kopfschmerz führt, eigentlich falsch ist. Tatsächlich entwickeln viele Patienten mit Migräne und Spannungskopfschmer-

zen infolge eines Medikamentenübergebrauchs einen chronischen Kopfschmerz, viele anderen aber nicht. Eine genetische Disposition spielt sicherlich eine Rolle. Ferner berichtet der Autor über kürzlich veröffentlichte Bildgebungsstudien zum Thema der Veränderung der Schmerzmatrix bei Patienten mit Medikamentenübergebrauch. Die aktuelle Debatte wird aber über die Klassifikation geführt. Hier geht Herr Vincent zur ersten Klassifikation von 1988 zurück, die einen medikamenteninduzierten Kopfschmerz als chronischen Kopfschmerz definierte, der infolge des Medikamentenübergebrauches entsteht und der sich infolge *des Medikamentenzuges* bessert. Im Jahre 2004 bzw. 2006 wurde das letzte Kriterium verworfen und somit kann laut aktueller Version ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz diagnostiziert werden, wenn Patienten mit Migräne bzw. Spannungskopfschmerz einen Medikamentenübergebrauch aufweisen und der Kopfschmerz sich im zeitlichen Zusammenhang verschlechtert habe. Hier entsteht laut Herrn Vincent eine berechnigte Kritik. Wenn die Patienten nicht entzogen werden und der

Rückgang des Kopfschmerzes infolge dessen nicht beobachtet wird, kann man auch keine sichere Aussage treffen.

Dann geht es um den Vergleich von Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft, die sicherlich akademisch richtig aber gleichzeitig rigide und daher in der klinischen Routine fast unbrauchbar sind und der amerikanischen Version die durch ihre Simplizität besticht, sicherlich aber Migräne überproportional aufwertet. Der Autor kommt zum Schluss, dass die Debatte bei Weitem nicht abgeschlossen sei.

Kommentar:

Vincent ist in der Kopfschmerzwelt ein bekannter Name, der zum Kopfschmerzspezialisten von Otto Sjaasted persönlich ausgebildet wurde. Durch seine langjährige klinische und wissenschaftliche Tätigkeit verdient er internationale Anerkennung und Respekt. Die von ihm vorgelegte Übersichtsarbeit ist ein sehr gutes Beispiel einer guten Zusammenfassung der Literatur und einer scharfen und kritischen Analyse. Gleichzeitig fehlt an dieser Stelle ein bisschen die eigene Sichtweise und vor allem Darstellung einer

konstruktiven Richtungsempfehlung. Zu seiner Rechtfertigung muss man aber sagen, dass diese konstruktive Wegweisung nicht

nur ihm sondern uns allen fehlt, wenn es um die Klassifikation und Kriterien von chronischen Kopfschmerzen geht. (ZK)

***Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain. 2012 Jan;153:56-61.

Zusammenfassung:

Die HUNT-Studie ist eine große populationsbasierte Studie in Norwegen, die in den Jahren 1995 bis 1997 und 2006 bis 2008 durchgeführt wurde. Von den ursprünglich 51.383 Teilnehmern im ersten Studienabschnitt waren nach 11 Jahren noch 41.766 verfügbar. Von den 26.197 Teilnehmern an der Befragung hatten 201 medikamenteninduzierte Dauerkopfschmerzen und 246 chronische Kopfschmerzen ohne Medikamentenübergebrauch. Dies führt zu einer Inzidenz des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes von 0,72 pro 1000 Patientenzahre. Die Autoren untersuchten dann Risikofaktoren für die Entwicklung des medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzes. Diese umfassen weibliches Geschlecht, niedriges Ausbildungsniveau, hohe initiale Kopfschmerzhäufigkeit und häufige Einnahme von An-

algetika. Migräne war ein wesentlich stärkerer Prädiktor als nicht migränöse Kopfschmerzen. Weitere Risikofaktoren waren gastrointestinale Erkrankungen, Schlafstörungen, Bewegungsmangel und Rauchen. Weitere Risikofaktoren war die Einnahme von Tranquilizern und häufige Krankenschreibungen.

Kommentar:

Diese populationsbezogene Studie zeigt fast dieselben Risikofaktoren für die Entwicklung medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerzen wie die deutsche chronische Migräne-Studie und die amerikanische epidemiologische Studie zur Prävalenz der Migräne. Relevant hierbei ist, dass viele dieser Risikofaktoren für eine Chronifizierung bzw. für einen medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz identifizierbar sind und Risikopatienten erfasst werden können, bevor sie das Voll-

bild chronischer Kopfschmerzen und des Medikamentenmissbrauchs entwickelt haben. Leider bedingt aber das Risikoprofil insbesondere der niedrige

sozioökonomische Status, dass diese Patienten deutlich seltener den Arzt aufsuchen und somit auch seltener identifiziert werden. (HCD)

8. Andere Kopfschmerzen

****Sinclair AJ, Kuruvath S, Sen D, Nightingale PG, Burdon MA, Flint G. Is cerebrospinal fluid shunting in idiopathic intracranial hypertension worthwhile? A 10-year review. Cephalalgia. 2011 Dec;31(16):1627-33.

Zusammenfassung:

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) zeichnet ein erhöhter intrakranieller Druck ohne Nachweis einer intrakraniellen Raumforderung oder einer Sinusvenenthrombose aus. Symptome sind chronischer Kopfschmerz und Visusstörungen. Adipositas scheint ein Risikofaktor zu sein. Über 90% der betroffenen Patienten sind adipös. Bei adipösen Frauen ist die Inzidenz im Vergleich zur Normalbevölkerung um bis zu 20fach erhöht. Die Therapie mit der besten Wirksamkeit ist eine Gewichtsreduktion. Der Effekt einer medikamentösen Therapie mit Diuretika und Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid) erscheint unklar. Das Outcome einer Shuntoperation (meistens

lumboperitonealer Shunt) ist – vermutlich aufgrund der niedrigen Patientenzahlen (17-37) sehr variabel. In der aktuellen Studie wurden retrospektiv alle 53 Patienten nachverfolgt, bei denen über 10 Jahre im University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Groß Britannien ein Shunt mit der Indikation Pseudotumor cerebri implantiert wurde. Die Diagnose wurde anhand der modifizierten Dandy-Kriterien gestellt. Eine symptomatische Ursache wurde mittels MRT Schädel und MR Venographie ausgeschlossen. Die Patienten wurden neuro-ophthalmologisch und neurologisch vor der Operation sowie nach 6, 12 und 24 Monaten nach der Shuntanlage beurteilt. Der mittlere Liquoreöffnungsdruck lag bei 39,5

cmH₂O. Folgende Symptome bestanden vor der Operation: Kopfschmerzen (96,2%), Tinnitus (80%), visuellen Obskurationen (78,4%). 77% hatten eine Visusminderung, die sich bei 65% dieser Patienten im Verlauf progredient zeigte. Eine medikamentöse Therapie bestand bei 83% der Patienten (Acetazolamid in 66%). Nach der Shuntimplantation veränderte sich die Zahl der Patienten mit manifesten Sehstörungen nicht, jedoch reduzierte sich die Zahl derer nach 6 (auf 23%) und 12 Monaten (auf 22%), bei denen die Visusstörung bei Einschluss noch progredient war. Diese Besserung war nach 24 Monaten nicht mehr signifikant (50%). Visuelle Obskurationen wurden nach 6, 12 und 24 Monaten signifikant seltener beobachtet (24%; 25%; 32%). Auch ein Papillenödem und die Sehschärfe besserten sich signifikant. Kopfschmerzen traten nach der Operation etwas seltener auf (96% vor dem Eingriff; 79% nach 24 Monaten), jedoch entwickelten 28% der Patienten einen Liquorunterdruckkopfschmerz. Bei mehr als der Hälfte (51%) der Shunt-Implantationen war im Verlauf eine Revision erforderlich. Da-

von benötigten 59% multiple Revisionen.

Kommentar:

In dieser retrospektiven Studie mit 53 Patienten konnte gezeigt werden, dass nach einer Shuntanlage bei Pseudotumor cerebri beinahe 4 von 5 Patienten nach 2 Jahren weiterhin unter Kopfschmerzen leiden. Patienten, bei denen eine Visusstörung bereits manifest ist, scheinen ebenfalls nicht zu profitieren. Indiziert scheint eine Shunt-Operation bei Patienten mit schnell progredienten Visusstörungen zu sein, bei denen die alternativen Therapieoptionen nicht rechtzeitig greifen. Die wirkungsvollste Therapie ist hier die Gewichtsabnahme. Ergänzend können Diuretika, Acetazolamid oder Topiramate verabreicht werden. Größere randomisierte Studien gibt es hier nicht. Vor einer Shuntimplantation sollten regelmäßige Lumbalpunktionen durchgeführt werden. Zusammenfassend erscheint es dringend erforderlich, dass größere randomisierte Studien zur Behandlung der idiopathischen intrakraniellen Hypertension durchgeführt werden. Bis dahin sollte eine Shuntanlage nur bei Patienten erfolgen, die eine rasch progrediente Visusminde-

zung zeigen, die anderweitig nicht behandelbar ist. Kopfschmerzen dürfen keine alleinige Indikation darstellen. Bei der Indikationsstellung sollte beachtet werden, dass bei über der Hälfte aller Patienten eine Shunt-Revision erforderlich ist und bei beinahe jedem Dritten sogar multiple Revisionen durchgeführt werden müssen.

Aufgrund fehlender Daten sollte von der lokalen Expertise abhängen, ob ein ventrikulo- oder lumboperitonealer Shunt implantiert wird. Alternativ kann bei sehr schwerer, rasch progredienter Visusminderung eine mikrochirurgische Dekompression des N. opticus durchgeführt werden. (KR)

****Jürgens TP, Müller P, Seedorf H, Regelsberger J, May A. Occipital nerve block is effective in craniofacial neuralgias but not in idiopathic persistent facial pain. J Headache Pain 2012;13:199-213**

Zusammenfassung:

Die Kollegen aus der Kopfschmerzambulanz am Universitätsklinikum in Hamburg berichten über ihre Erfahrungen mit der Leitungsanästhesie des N. occipitalis mit Lidocain und Dexamethason („Occipitalisblockade“) zur Behandlung von Neuralgien (n=8 Trigemineuralgie, n=1 Occipitalisneuralgie), neuropathischem Gesichtsschmerz (n=6) und anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz (n=5) bei insgesamt 20 Patienten (25 Nervenblockaden). Eingesetzt wurden die Nervenblockaden bei Exazerbation der Schmerzen. Ob es sich überwiegend um ansonsten therapierefraktäre Patienten handelt, wird nicht berichtet. Aus den

Angaben zur Medikation kann man jedoch ableiten, dass einige Patienten überhaupt keine Vor Medikation zur Schmerztherapie hatten, andere hingegen Kombinationen. Als Ansprechende wurde ein Rückgang der Schmerzen um mindestens 50% nach der globalen Einschätzung der Patienten gewertet. Dies war bei 55% der Patienten der Fall, die Wirkung hielt im Mittel 27 Tage (Spanne 3-107 Tage) an. Occipitalisneuralgie und Trigemineuralgie sprachen deutlich besser an als die Trigemineuropathie und der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz. Nur einer von drei Patienten die wiederholt behandelt wurden, profitierte erneut. Nebenwirkungen wurden bei 50% der

Patienten beobachtet, diese waren im Allgemeinen milde und transient. Die Daten wurden telefonisch einige Tage nach der Injektion erhoben, die Anrufe wurden fortgeführt, bis sich die Wirkung wieder verlor. Diese Daten wurden nun retrospektiv aus den Patientenakten erhoben und statistisch ausgewertet.

Kommentar:

Gute klinische Erfahrungen mit Occipitalisblockaden und prospektive Studien liegen vor zum Clusterkopfschmerz. Die Wirksamkeit bei anderen Kopf- oder Gesichtsschmerzen ist bislang überwiegend kasuistisch bzw. in kleinen Fallserien publiziert. Daher ist es zu begrüßen, dass nun Daten zu Gesichtsschmerzen publiziert werden. Die Rationale der Behandlung besteht zum einen in der angenommenen Konvergenz von N. occipitalis und trigeminalem System (trigeminozervikaler Komplex) und zum anderen in direkten Verbindungen zum trigeminalen Innervationsgebiet, wie sie kürzlich von der Erlanger Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte. Da die Strukturen von bilateral in den trigeminozervikaler Komplex einstrahlen erfolgte die Injektion in den meisten Fällen bilateral. Möglicherweise

wird dadurch jedoch auch einfach eine höhere Kortikoiddosis systemisch wirksam. Interessant ist die Darstellung zur Lokalisation des Injektionspunktes, der tatsächlich in nahezu allen publizierten Arbeiten und auch wenn man verschiedene „Experten“ fragt, deutlich variiert. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich das Depot, das bei der Injektion gesetzt wird, etwas verteilt und zumindest partiell meist den N. occipitalis erreicht. Das Auftreten einer Hypästhesie war nicht prädiktiv für die Wirkung der Injektion – dies könnte bedeuten, dass eine lokalanästhetische Wirkung auf den Schmerz nicht anzunehmen ist und die exakte Lokalisation der Injektion keine allzu große Bedeutung hat (wenn immer der Nerv „getroffen“ worden wäre, wäre auch immer eine Hypästhesie zu erwarten). Ob eine Wiederholung der Behandlung bei initialem Ansprechen sinnvoll ist, kann aus drei wiederholt behandelten Patienten nicht abgeleitet werden, sollte die Wirkung meist nicht reproduzierbar sein, würde das für einen hohen Placeboeffekt sprechen, solche Studien fehlen bislang. Die Autoren diskutieren in ihrer Arbeit selbst, dass die Kombination von Bupivacain und Triam-

zinolon wirksamer sein könnte, da beide Substanzen längere Halbwertszeiten aufweisen als die verwendete Kombination.

Die Studie ist jedoch mit einigen methodischen Problemen behaftet, die bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden sollten. Die Fallzahlen zu den einzelnen Diagnosen ist recht klein. Teilweise suggeriert die Arbeit eine Aussagekraft, die sich aus den Daten nicht ableiten lässt. Wenn ein einziger Patient mit Occipitalisneuralgie behandelt wird und der gut Anspricht, kann man daraus zwar nominell eine 100% Ansprechrate bei der Occipitalisneuralgie ableiten, wie es die Autoren in ihrer Arbeit angeben – ob diese statistische Angabe aber eine Bedeutung hat, sei dahingestellt. Die eingeschlossenen Patienten sind bezüglich der Diagnosen sowie der Vorbehandlung ausgesprochen inhomogen, was dem Kollektiv einer Klinikambulanz entspricht, die Interpretation der Ergebnisse jedoch erschwert. Die Angaben zu den Nebenwirkungen scheinen eine Überbewertung darzustellen, wieso z.B. ein lokaler Blutaustritt über 10 Sekunden an der Einstichstelle einer Injektion oder eine Druckempfindlichkeit oder ein Hitzegefühl an der Ein-

stichstelle als Nebenwirkung bewertet werden bleibt rätselhaft, schließlich wurden für die Prozedur selbst naturgemäß eine Nadel und ein Lokalanästhetikum verwendet. Ernsthaftige Nebenwirkungen, die in der Literatur berichtet werden (Haarausfall, Hautatrophie, Infektionen) traten schließlich bei keinem der Patienten auf. Es ist erstaunlich, dass die Reviewer des Journals of Headache and Pain keine Angaben zur Gesamtzahl der in diesen Indikationen in Hamburg mit Occipitalisblockaden behandelten Patienten forderten, es bleibt also offen, ob es sich um alle in Hamburg therapierten oder um eine möglicherweise durch einen Selectionbias beeinflusste Auswahl handelte. Solche Daten wären, prospektiv und mit einem systematischen Ansatz erhoben von höherem Wert, da andere jedoch nicht vorliegen, können sie als Beleg dafür dienen, das bei Neuralgien und Neuropathien im Kopfbereich eine Behandlung mit Occipitalisblockaden sinnvoll sein kann. Beim anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz, der die Behandler jedoch häufig vor therapeutische Herausforderungen stellt, scheint auch diese Therapie keine jenseits vermutlicher Placeboeffekte allzu viel-

versprechende Option zu sein. Die Arbeit hätte an Lesbarkeit durch eine Kürzung auf die Hälfte der Länge und Verzicht

auf allzu detaillierte Angaben und Ausführungen deutlich gewinnen können. (CG)

****Müller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, Dommes P, Gizewski E, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1542-1548

Zusammenfassung:

Die Inzidenz und die Prävalenz von verschiedenen Formen der Gesichtsschmerzen sind in Deutschland bislang nicht untersucht worden. In der hier vorgelegten Studie hat die Arbeitsgruppe aus Essen Daten einer bevölkerungsepidemiologischen Studie in Bezug auf solche Schmerzformen ausgewertet, Insgesamt hatten in dieser Studie 3.336 Einwohner der Stadt Essen (insgesamt 6.000 wurden kontaktiert) auf einen Fragebogen geantwortet. Von diesen haben 327 angegeben, dass sie wiederholt Gesichtsschmerzen hatten. Diese wurden in einem Telefoninterview genauer gefragt, Bei der Verdachtsdiagnose einer Trigeminusneuralgie oder eines anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes folgte danach eine neurologische Untersuchung. Zusammengefasst wurden 10 Patienten mit

einer klassischen Trigeminusneuralgie identifiziert, dies entsprach einer Lebenszeitprävalenz von 0,3 %. Eine symptomatische Trigeminusneuralgie wurde nicht gefunden. Weiterhin wurde nur 1 Patient mit einem anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz identifiziert, dies entsprach einer Lebenszeitprävalenz von 0,03 %. Die Autoren folgern, dass es sich bei der Trigeminusneuralgie und beim anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz um seltene Gesichtsschmerzkrankungen handelt.

Kommentar:

Diese methodisch gute Studie zeigt eine relativ hohe Lebenszeitprävalenz der Trigeminusneuralgie. Vergleichbare Studien, z.B. aus Norwegen oder den USA, haben geringere Raten ergeben. Dies ist insbesondere bemerkenswert, als nur Men-

schen bis zum 65. Lebensjahr befragt wurden, wahrscheinlich liegt die wahre Lebenszeitprävalenz der Trigeminusneuralgie sogar noch höher. Überraschend ist, dass die Lebenszeitprävalenz des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes so außerordentlich gering ist. In vielen spezialisierten Einrichtungen überwiegt diese Diagnose eher die der Trigeminusneuralgie. Das klinische Bild der betroffenen Patienten war typisch für die Trigeminusneuralgie (Überwiegen des weiblichen Geschlechts, höheres Lebensalter, Betroffenheit vor allem des 2. Astes). Weiterhin ist bemerkenswert, dass nur eine Patientin überhaupt eine adäquate Therapie erhielt. Zusammenfassend zeigen die Daten, dass auf die

Diagnose einer Trigeminusneuralgie noch mehr der Blick gelenkt werden muss. So häufig diese Diagnose auch falsch positiv gestellt wird, so häufig wird sie nach den Daten dieser Studie wahrscheinlich auch übersehen, so dass viele Betroffene nicht adäquat behandelt werden. Dass die Diagnose eines anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes so selten gestellt werden konnte, liegt möglicherweise daran, dass viele Patienten mit Gesichtsschmerzen (N=57) nicht weiter verfolgt werden konnten. Schließlich zeigt diese Studie auch, dass selbst seltene Kopfschmerzerkrankungen mit den heutigen epidemiologischen Methoden gut untersucht werden können. (SE)

9. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

***Aicher B, Peil H, Peil B, Diener H-C. Pain measurement: Visual analogue scale (VAS) and verbal rating scale (VRS) in clinical trials with OTC analgesics in headache. *Cephalalgia* 2012, 32:185-197.

Zusammenfassung:

Die Autoren berichten über eine Untersuchung bezgl. der Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit von Schmerzangaben in Form von vorgegebenen verbalen Kategorisierungen (VRS)

und der visuellen analog Skala (VAS). Die Daten wurden im Rahmen der „Thomapyrin-Studie“ 1998-2003 erhoben. Nach einer Einweisung in dem Benutzen der VAS und VRS hatten die Patienten zu Beginn

der Studie (n=1871) und bei der Abschluss-Visite (n=1419) auf Zuruf einer zufällig ausgewählte Kategorie der verbalen Rating-Skala (VRS) einen korrespondierenden Wert auf einer VAS einzutragen. Die Kategorien der VRS waren: 0=kein Schmerz, 1= milder Schmerz, 2=mäßiger Schmerz, 3=starker Schmerz, 4=überaus starker Schmerz, 5=stärkster vorstellbarer Schmerz. Die Angaben zeigten eine recht gute Reproduzierbarkeit zwischen den beiden Testterminen. Für die beiden Extrembedingungen (kein Schmerz und stärkster vorstellbarer Schmerz) war die Variabilität auf der VAS gering $1,3\text{mm}\pm 1,6$ bzw. $98,3\pm 5,4\text{mm}$. Dagegen fand sich für die anderen Kategorien eine gewisse Überlapung der Hüllkurven (mild 2-17mm; mäßig 17-47mm; starker Schmerz 47-77mm und überaus starker 77-96mm). Es zeigt sich dabei, dass die einzelnen Kategorien sich nicht auf gleich große Abschnitte der VAS verteilen sondern die mittleren Schmerzintensitäten relativ größere Abschnitte der VAS belegen als die milden und überaus starken Schmerzen. Die Autoren weisen in der Diskussion daraufhin, dass die Bedeutungen von spezifischen Schmerzangaben in den

verschiedenen Sprachen abweichen können und dass man besser eine VRS mit 6 oder mehr Kategorien oder die VAS benutzt, um in Studien die Stärke von Schmerzen anzugeben.

Kommentar:

Die Arbeit zeichnet sich durch ihre sorgfältige Beschreibung der benutzten Methodik und einer umfassenden Diskussion der Ergebnisse aus. Die Ergebnisse können dazu dienen folgende Studien bzgl. der Abfrage der Schmerzintensität zu optimieren. Wichtiges Fazit ist, dass man Angaben von Schmerzen in VRS nicht einfach in VAS-Angaben überführen kann, sondern Nicht-Linearitäten in den Angaben, insbesondere der mittleren Schmerzkategorien beachten muss. VAS Angaben zu den Extremwerten (kein Schmerz, stärkster vorstellbarer Schmerz) zeigen erwartungsgemäß die kleinste Variabilität. Vor diesem Hintergrund ist der Gebrauch einer 4-stufigen VRS, wie sie typischerweise in den Triptanstudien verwendet worden ist, kritisch zu sehen, da letztlich zu befürchten ist, dass die Überlappungsbereiche der Schmerzangaben für die beiden mittleren Schmerzintensitäten erheblich sind. Ähnliches gilt auch für

Studien über den Spannungskopfschmerz, da dort nur Schmerzintensitäten in den Kategorien leicht und mäßig auftreten sollten und dann eine Differenzierung nicht mehr möglich ist bzw. unscharf wird.

Warum aber die Autoren in ihrer „Conclusio“ den Einsatz einer VRS mit 6 oder **mehr** Kategorien fordern, bleibt unklar, da sie selber eine VRS mit 6 Stufen verwandten und nur für diese Daten berichten. (AS)

***Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, Hansen JM, Lanteri-Minet M, Loder E, McCrory D, Plancade S, Schwedt T; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 2012; 32(1): 6-38.

Zusammenfassung:

Im Januar 2012 hat das International Headache Society Clinical Trials Subcommittee eine neue (die dritte) Ausgabe der IHS der „Guidelines for controlled trials of drugs in migraine“ vorgelegt. Der Aufgabe angemessen handelt es sich, wie bei den Vorläuferversionen, um ein umfangreiches Werk, das mit insgesamt 32 Seiten gegenüber der 2. Ausgabe sogar noch um einige Seiten gewachsen ist. Die Literaturreferenzen haben sich mit 222 gegenüber 115 in der 2. Auflage nahezu verdoppelt. Eine Zusammenfassung für die KS-News im klassischen Sinne ist kaum möglich und auch wenig zielführend, da diejenigen, die direkt an Kopfschmerzstudien beteiligt oder an methodischen

Fragen solcher Studien interessiert sind, ohnehin nicht umhin kommen werden, sich mit diesen Leitfaden im Detail zu beschäftigen. Die Gliederung des Leitfadens entspricht mit einer Ausnahme derjenigen der 2. Ausgabe und umfasst folgende Kapitel:

Introduction

1. Drug trials dealing with acute treatment
 - 1.1 Selection of patients
 - 1.2 Trial design
 - 1.3 Evaluation of results
 - 1.4 Statistics
2. Drug trials dealing with prophylactic treatment
 - 2.1 Selection of patients
 - 2.2 Trial design
 - 2.3 Evaluation of results
 - 2.4 Statistics
3. Special comments

- 3.1 Trials in migraine with aura
- 3.2 Role of health-related quality of life measures
- 3.2 Early intervention trials
- 3.3 Health-related quality of life
- 3.4 Patients who have already participated in several trials
- 3.5 Trials in children and adolescents
- 3.6 Trials in menstrual migraine
- 3.7 Publication of results
- 4. Checklists
- 4.1 Checklist for acute treatment
- 4.2 Checklist for prophylactic treatment
- References

Neu hinzugekommen ist das Kapitel „Early intervention trials“, in dem auch innovative Studiendesigns angesprochen werden. Dieses Kapitel in den „Special Comments“ ergänzt den Unterpunkt 1.2.3 Parallel-group and crossover designs, in dem unter 1.2.3a die „Sequential, step-wise designs“ besprochen werden, ein Abschnitt, der ebenfalls neu ist. Viele Abschnitte sind überarbeitet worden, andere gegenüber der 2. Auflage unverändert geblieben. Beibehalten wurde ebenfalls die Unterteilung jedes Punktes in die eigentlichen „Recommendations“ und die diese näher erklärenden „Comments“, ein auch von der „International Classifi-

cation of Headache Disorders“ bekanntes Konzept. In einem wesentlichen Punkt hat sich der Leitfaden allerdings deutlich geändert, nämlich im Verständnis seiner Autoren für dessen Verbindlichkeit. Hieß es in der 2. Auflage noch: Suggestions on the various points are given, but only a few are firm recommendations, and none should be regarded as dogma. The subcommittee believes, and the comments sections indicate, that various solutions to specific problems can be equally appropriate“. So heißt es nun: “Finally, it should be noted that the revised Guidelines represent Research Practice Parameters and are the highest level in the hierarchy of Evidence-Based Recommendations in the absence of published Standards of Research Practice. Therefore, the IHS endorses the adherence to the Guidelines unless there is scientific justification for deviations from the recommendations”.

Kommentar:

Der letztgenannte Verbindlichkeitsanspruch verlangt von den Autoren, dass dieser Leitfaden tatsächlich evidenz-basiert, das heißt, durch die systematische Recherche, Bewertung und Syn-

these der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz und die Herleitung des in dem Leitfaden empfohlenen Vorgehens aus der wissenschaftlichen Evidenz erarbeitet wurde. Wurden die Autoren diesem Anspruch gerecht? Dies kann hier nicht vollumfänglich überprüft und bewertet werden, deshalb soll es beispielhaft an drei wichtigen Punkten geschehen. Im Kapitel 1 heißt es "Investigators should be aware of several challenges that could be encountered in trials dealing with the treatment of the acute migraine attack. Notably, the following factors should be considered when designing the trial" und als Punkt c wird genannt: "There is high between-participants and smaller within-participants variability (35,36)" Dies ist für die Auswahl des Studiendesigns (parallel vs. cross-over) sicherlich ein elementarer Gesichtspunkt. Bei der zitierten Literatur handelt es sich um die Arbeiten von Russell et al. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. Cephalalgia 1992;12:369–74 und von Johannes et al. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. Neurology 1995;45:1076–82. Das Problem

ist nur, dass in keiner der beiden Arbeiten die Frage, ob Variabilität der Migräneattacken zwischen Patienten oder innerhalb verschiedener Attacken der jeweiligen Patienten größer oder geringer war, Untersuchungsgegenstand war. Die Zitate belegen somit nicht die Aussage und insoweit ist dieser Punkt nicht evidenz-basiert. Die zentrale Frage jeder klinischen Studie ist zweifellos die Definition des primären Endpunktes. Hier legen sich die Autoren des Leitfadens für die Akutbehandlung der Migräne im Abschnitt 1.3.2 eindeutig fest: „The percentage of study participants whose headache pain score is zero at 2 h (pain freedom at 2 h), before any rescue medication should usually be the primary measure of efficacy“. Zur Begründung führen sie in den Comments an: „Freedom from pain before use of rescue medication is simple, clinically relevant, reflects patients' expectations (70,71)“ In der zitierten Arbeit 70. Davies et al. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. Cephalalgia 2000; 20: 554–60 wurden die Patienten zweier Rizatriptan-Studien zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme gefragt, wie sie mit der Behandlung zufrieden sind.

Diejenigen, die schmerzfrei waren, waren am zufriedensten. Das ist nicht gerade überraschend, doch aus diesen Daten abzuleiten, dass der Endpunkt „Schmerzfreiheit nach 2 Std.“ deswegen auch derjenige sei, der die Erwartungen der Patienten widerspiegelt, ist methodisch und logisch keinesfalls zwingend. In der zitierten Übersichtsarbeit von Lipton et al. *What do patients with migraine want from acute migraine treatment?* (Headache 2002;42(Suppl 1):3–9), wird auf den Telefonsurvey von Lipton & Stewart (Headache 1999;39[suppl 2]:S20-S26) verwiesen, in dem 86% der Interviewten angaben, dass ein „complete pain relief“ sehr wichtig sei, in dem aber keine alternative Formulierung zur Schmerzlinderung zur Auswahl stand. Somit unterstützt auch diese Arbeit die Bevorzugung des Endpunktes „Schmerzfreiheit nach 2 Std.“ nicht zwingend.

Noch gravierender für einen Leitfaden, der den Anspruch erhebt, evidenz-basiert zu sein, aber ist, dass Studien, die Frage der Relevanz von Endpunkten im direkten Vergleich untersuchten, völlig unberücksichtigt blieben. So zeigten Pageler et al.

an mehr als 1700 Kopfschmerzpatienten (überwiegend mit Migräne), dass wenn man die globale Wirksamkeitsbeurteilung durch die Patienten als Kriterium heranzieht, zeitabhängig eine deutliche Schmerzreduktion für die Patienten wichtiger ist, als das Erreichen der Schmerzfreiheit (Pageler et al. *Clinical relevance of efficacy endpoints in OTC headache trials*. Headache 2009;49:646-54). Dies bestätigt die Ergebnisse von Pietrini et al., „Our results suggest that the “headache response” endpoint (improvement of pain to mild or none at 2 hours) used in most trials to evaluate drug efficacy may not optimally reflect patient expectations and desires and that other endpoints—recovery of the ability to perform daily activities, resolution of pain within 30 minutes—may have greater clinical relevance” (Headache 2002;42:948-49), eine Arbeit, die von den Autoren des Leitfadens ebenfalls nicht berücksichtigt wurde. Hinsichtlich der möglichen Endpunkte wird der Leitfaden also dem Anspruch einer evidenz-basierten Bewertung ebenfalls nicht gerecht.

Auch die Diskussion der „pro und cons“ von co-primary endpoints, die lediglich in den

Comments des Abschnitts 1.3.5 kurz angesprochen sind, gerät in diesem Leitfaden unangemessen kurz, da das multiple Testen in älteren Studien eines der gravierendsten Probleme darstellte und diese Methode spezielle statistische Verfahren erfordert. Insgesamt gesehen ist die Beschäftigung mit der 3. Auflage dieses Leitfadens für alle, die in Mi-

gränestudien involviert sind, zwar unerlässlich und gibt sicher gute Ratschläge für Design, Durchführung, Auswertung und Publikation dieser Studien. Dem Anspruch einer evidenzbasierten und verbindlichen Vorgabe aber wird er nicht vollumfänglich gerecht. (GH)

DEUTSCHE
MIGRÄNE- UND
KOPFSCHMERZ-
GESELLSCHAFT



„Die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) schreibt den Wolfram-Preis für Forschungsarbeiten zum Thema Kopfschmerz aus.

- Eingereicht werden können Diplomarbeiten, Doktorarbeiten und Publikationen (Publikationen sollten zumindest „im Druck“ sein bzw. nicht älter als 12 Monate).
- Für den Preis können sich wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aller Fachrichtungen bewerben, die an einer akademischen Einrichtung in Deutschland tätig sind.
- Es besteht keine Altersbegrenzung.
- Der erste Preis wird mit 5.000 €, der zweite mit 2.500 € und der dritte mit 1.000 € gewürdigt.
- Die Bewertung nimmt das DMKG-Präsidium vor. Dieses behält sich vor, externe Gutachter hinzuziehen.

Der Wolfram-Preis wird anlässlich des Deutschen Schmerzkongresses vom 17. bis 20. Oktober 2012 in Mannheim verliehen. Bewerbungen sind in vierfacher Ausfertigung bis zum 15. August 2012 (Poststempel) zu richten an:

PD Dr. Stefanie Förderreuther
Generalsekretärin der DMKG
Neurologische Klinik der Universität München
Konsiliardienst am Standort Innenstadt
Ziemssenstrasse 1
80336 München